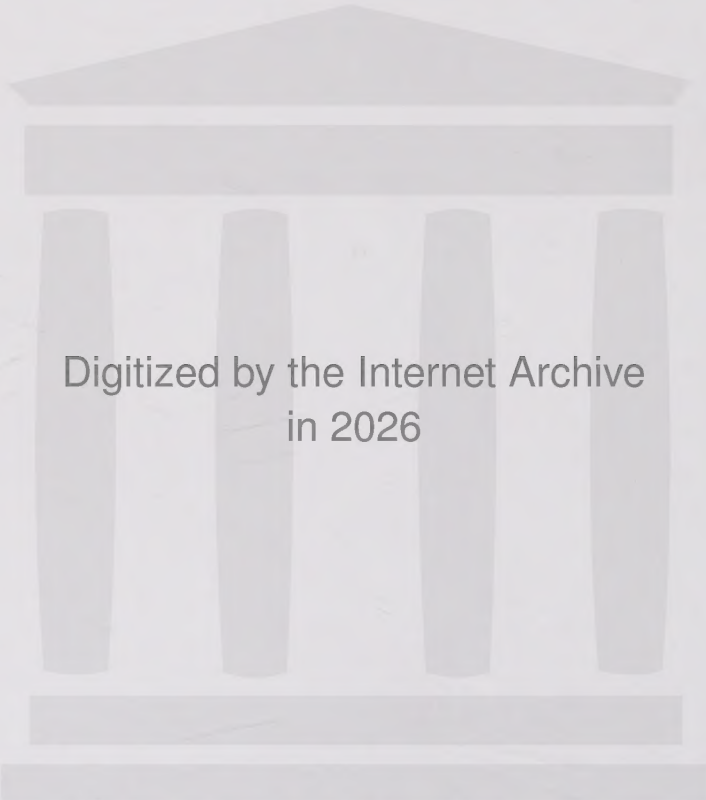


**VERTRÄGLICHKEIT UND WIRKNACHWEIS
VON I. M. UND I. V. APPLIZIERBAREM
HUMANEN IMMUNGLOBULIN BEIM MENSCHEN**

GERHARD STRASSER

1984

*Duss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0010

Kinderklinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
(Direktor: Prof. Dr. Dr. B. Hadorn)

**VERTRÄGLICHKEIT UND WIRKNACHWEIS VON I. M. UND I. V. APPLIZIERBAREM
HUMANEN IMMUNGLOBULIN BEIM MENSCHEN**

Eine Analyse klinischer Studien und Fallbeobachtungen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Gerhard Strasser
München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.B.H. Belohradsky

Mitberichterstatter: Prof.Dr.H.B. Hadorn

Dekan: Prof.Dr.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.1985

MEINEN GELIEBTEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG 1
2.	GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG 3
3.	MATERIAL, METHODEN 5
3.1.	Probleme bei der Erstellung von Studien 5
3.2.	I.m. applizierbares Immunglobulin 8
	vom Menschen
3.2.1.	Allgemeine Charakterisierung 8
3.2.2.	Herstellungsverfahren, Zusammensetzung 9
3.2.3.	Metabolismus, Resorption, Serumspiegel 11
3.2.4.	Verträglichkeit 13
3.2.4.1.	Lokale und systemische Nebenwirkungen 13
3.2.4.2.	Hepatitisrisiko 17
3.2.4.3.	Immunsuppression 18
3.2.5.	Wirknachweis in vivo 21
3.2.5.1.	Störungen im B-Zell-System 21
3.2.5.1.1.	Kongenitale Störungen im B-Zell-System 21
3.2.5.1.2.	Transitorischer Antikörpermangel 30
	beim Säugling
3.2.5.1.3.	Symptomatischer Antikörpermangel 35
3.2.5.2.	Prophylaxe und Therapie von Infek- 43
	tionen ohne nachgewiesenen
	Antikörpermangel
3.2.5.2.1.	Verschiedene bakterielle Infektionen 43
3.2.5.2.2.	Infektionen des Respirationstraktes 47
3.2.5.2.3.	Virale Infektionen 49
3.2.5.2.3.1.	Hepatitis A 50
3.2.5.2.3.2.	Hepatitis B 52
3.2.5.2.3.3.	Post-Transfusions-Hepatitis 57
3.2.5.2.3.4.	Masern 61
3.2.5.2.3.5.	Mumps 63
3.2.5.2.3.6.	Poliomyelitis 64
3.2.5.2.3.7.	Röteln 65
3.2.5.2.3.8.	Varizellen 67

3.2.5.3.	Allergisches und infektiöses Asthma	67
3.2.5.4.	Immunkomplexerkrankungen	73
3.2.5.5.	Tufts-in-Defizienz	74
3.3.	I.v. applizierbare Immunglobulin- Präparationen vom Menschen	78
3.3.1.	Allgemeines	78
3.3.2.	Herstellungsverfahren, Zusammensetzung	80
3.3.2.1.	Enzymatische Spaltung	81
3.3.2.2.	Chemische Modifikation	88
3.3.2.3.	Eliminierung von Aggregaten	94
3.3.2.4.	Ig-Behandlung nicht angegeben	96
3.3.3.	Metabolismus, Serumspiegel, Gewebe- verteilung	98
3.3.4.	Verträglichkeit	117
3.3.4.1.	Einteilung der Unverträglichkeits- reaktionen	117
3.3.4.2.	Verträglichkeit der Präparationen im einzelnen	122
3.3.4.3.	Hepatitissicherheit	141
3.3.4.4.	Immunsuppression	141
3.3.5.	Wirknachweis in vivo	144
3.3.5.1.	Störungen im B-Zell-System	144
3.3.5.1.1.	Kongenitale Störungen im B-Zell-System	144
3.3.5.1.2.	Transitorischer Antikörpermangel beim Säugling	153
3.3.5.1.3.	Symptomatischer Antikörpermangel	157
3.3.5.1.3.1.	Konsumierende Leiden, Strahlen- und Zytostatikatherapie	157
3.3.5.1.3.2.	Erkrankungen des hämopoetischen und lymphatischen Systems	159
3.3.5.1.3.3.	Post-OP, traumatisch	164

3.3.5.2.	Prophylaxe und Therapie von Infektionen ohne nachgewiesenen Antikörpermangel	172
3.3.5.2.1.	Sepsis	172
3.3.5.2.2.	Peritonitis	174
3.3.5.2.3.	Verschiedene bakterielle Infektionen	175
3.3.5.2.4.	Infekte des Respirationstraktes	178
3.3.5.2.5.	Infektionen des ZNS	181
3.3.5.2.6.	Hepatitis	197
3.3.5.2.7.	Herpesvirusinfektionen	201
3.3.5.2.8.	Maserninfektionen	204
3.3.5.2.9.	Mononukleose	206
3.3.5.3.	Allergische und autoimmune Prozesse	206
3.3.5.3.1.	Immunkomplexerkrankungen	206
3.3.5.3.2.	Aplastische Anämie	208
3.3.5.3.3.	IIP	208
3.3.5.3.4.	Multiple Sklerose	216
3.3.5.3.5.	Rheumatoide Arthritis	219
3.3.5.3.6.	Autoimmune Neutropenie	219
3.3.5.3.7.	Myasthenia gravis	220
3.4.	Alternativen zur i.m. und i.v. IgG-Verabreichung	222
3.4.1.	Klinisch angewendete Möglichkeiten	222
3.4.1.1.	Frisch gefrorenes Plasma, Serumkonserven, Plasmapherese	225
3.4.1.2.	Hyperimmunglobuline	232
3.4.1.3.	IgM- und IgA-haltige Präparate	232
3.4.1.3.1.	IgM-Konzentrate	235
3.4.1.3.2.	IgA-Konzentrate	237
3.4.1.4.	Ig-Präparationen aus plazentarem Gewebe	238
3.4.1.5.	Therapie bei T-Zell-Defekten und Störungen der Phagozytosefunktion	239
3.4.2.	In klinischer Erprobung	239
3.4.2.1.	Orale Ig-Verabreichung	239
3.4.2.2.	Subkutane Ig-Verabreichung	240
3.4.2.3.	Monoklonale Ak	

4.	DISKUSSION	241
4.1.	Zusammensetzung	241
4.2.	Metabolismus, Serumspiegel, Gewebeverteilung	246
4.2.1.	I.m. applizierbares Standard-Ig	246
4.2.2.	Vergleich der i.v. applizierbaren Ig-Präparationen	246
4.2.3.	Serum-Ig-Anstieg	251
4.2.4.	Liquorgängigkeit	252
4.2.5.	Intrazelluläre Aufnahme	252
4.3.	Verträglichkeit	254
4.3.1.	I.m. Verabreichung	254
4.3.2.	I.v. Verabreichung	254
4.3.3.	Hepatitissicherheit	258
4.3.4.	Immunsuppression	258
4.4.	Kongenitale Störungen im B-Zell-System	260
4.5.	Transitorischer Antikörpermangel beim Säugling	264
4.6.	Symptomatischer Antikörpermangel	267
4.6.1.	Konsumierende Leiden, Strahlen- und Zytostatikatherapie	267
4.6.2.	Erkrankungen des hämopoetischen und lymphatischen Systems	268
4.6.3.	Post-OP	269
4.6.4.	Verbrennungen	272
4.6.5.	Hochleistungssport	274
4.7.	Prophylaxe und Therapie bakterieller und viraler Infekte ohne nachgewie- senen Antikörpermangel	274
4.7.1.	Verschiedene bakterielle Infektionen	275
4.7.2.	Infekte des Respirationstraktes	278
4.7.3.	Sepsis	281
4.7.4.	Peritonitis	281
4.7.5.	Infektionen des ZNS	282
4.7.6.	Cytomegalieinfektion	284
4.7.7.	Frühsummermeningoenzephalitis	285
4.7.8.	Hepatitis	285

4.7.8.1.	Hepatitis A	285
4.7.8.2.	Hepatitis B	286
4.7.8.3.	Post-Transfusions-Hepatitis	289
4.7.9.	Maserninfektionen	292
4.7.10.	Mononukleose	293
4.7.11.	Mumps	293
4.7.12.	Pertussis	294
4.7.13.	Poliomyelitis	294
4.7.14.	Röteln	294
4.7.15.	Tetanus	295
4.7.16.	Tollwut	295
4.7.17.	Vakzina	296
4.7.18.	Varizellen, Herpes Zoster, Zoster	296
4.8.	Allergische und autoimmune Prozesse	300
4.8.1.	Immunkomplexe	300
4.8.2.	Aplastische Anämie	301
4.8.3.	ITP	301
4.8.4.	Multiple Sklerose	303
4.8.5.	Rheumatoide Arthritis	303
4.8.6.	Autoimmune Neutropenie	304
4.8.7.	Allergisches und infektiöses Asthma	304
4.8.8.	Myasthenia gravis	306
4.9.	Plasma, IgM- und IgA-haltige Ig-Konzentrate	306
5.	ZUSAMMENFASSUNG	313
	LITERATUR	315
	DANKSAGUNG	
	LEBENS LAUF	

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Die Ausgaben für Immunglobulinpräparate (Ig-Präparate) an deutschen Kliniken betragen bis zu 30 % des Gesamtarzneimittelverbrauches und liegen damit an dritter Stelle hinter den Aufwendungen für Albumin und Antibiotika (167). Diese Zahlen kommen weniger durch die gezielte Ig-Anwendung bei speziellen anerkannten Indikationen zustande, als vielmehr durch ungesicherte prophylaktische Maßnahmen, beispielsweise auf Intensivstationen chirurgischer oder internistischer Kliniken. Der Wirknachweis solcher allgemeinen Ig-Substitutionsversuche konnte bisher nur für wenige Indikationen erbracht werden. Häufig wird Ig verabreicht, obwohl kein Antikörpermangel (Ak-Mangel) beim Patienten vorliegt, der ausgeglichen werden müßte.

Seit die Zahl der gegen Antibiotika resistenten Keime ständig im Wachsen begriffen ist und eine zunehmende Anzahl von vor einigen Jahren noch gut beherrschbaren Infektionen sich nunmehr als therapieresistent erweisen, wird die Suche nach alternativen Behandlungsmöglichkeiten intensiviert. Ig-Präparate besitzen die Fähigkeit, das eigene Immunsystem zu unterstützen und stellen deshalb in speziellen Fällen eine sinnvolle Ergänzung der konventionellen Therapie dar. Allerdings sind Ig keine Allheilmittel und müssen in ihrer Anwendung - nicht zuletzt wegen der erheblichen Kosten - auf die Gebiete beschränkt bleiben, auf denen theoretisch und empirisch eine Wirkung erwartet werden kann. Ig-Verabreichung als ultima ratio bei therapieresistenten Infektionen kann nicht allgemein befürwortet werden.

Seit dem Erscheinen des ersten i.m. applizierbaren Ig-Präparates (BERIGLOBIN) in Deutschland sind eine Vielzahl weiterer i.m. und auch i.v. verabreichbarer Präparationen auf den Markt gekommen. Der Nachteil der i.m.-Präparate liegt in den lokalen und auch systemischen Nebenwirkungen sowie in der langsamen Resorption aus dem Muskeldepot, die i.v.-Präparationen sind enzymatisch, chemisch oder physikalisch

behandelt und haben zum Teil nicht mehr alle Funktionen des intakten Ig inne. Neben den sogenannten polyvalenten Ig-Präparaten, die das Antikörperspektrum einer normalen Spenderpopulation (mindestens 1 000 Spender pro Charge) widerspiegeln, gibt es Hyper-Ig-Präparate humanen oder tierischen Ursprungs, in denen Ak gegen definierte Keime oder Toxine angereichert sind. Diese sollen hier nur kurz besprochen werden, da in der Literatur wiederholt ausführliche synoptische Darstellungen veröffentlicht wurden.

Ziel dieser Arbeit soll sein, Veröffentlichungen über Einzelfälle oder klinische Studien zusammenzufassen und gesicherte, mögliche und nicht indizierte Anwendungsgebiete für die Ig-Therapie herauszuarbeiten.

2. GESCHICHTLICHE ENTWICKLUNG

Ein kurzer geschichtlicher Rückblick soll verdeutlichen, wie schnell die Kenntnisse über Antikörper, über deren Wirkung, Isolierung und Struktur, vor allem im Laufe dieses Jahrhunderts fortgeschritten sind. Erste Erfahrungen mit Immunglobulinen wurden bereits im 18. Jahrhundert in England gemacht, ohne daß man allerdings von deren Existenz wußte. Man machte damals die Entdeckung, daß bei Infizierung mit einem unpathogenen Erreger, der dem pathogenen Keim allerdings ähnlich ist, im Organismus ein Schutz gegen beide Krankheiten erreicht werden kann. E. JENNER verzeichnete erstmals Erfolge mit der aktiven Immunisierung gegen Pocken mittels VARIOLATION. Nach diesen entscheidenden Schritten gab es eine hundertjährige Pause, bis E. v. BEHRING das Thema erneut aufgriff und eine Theorie erarbeitete, die das Vorhandensein von Schutzstoffen gegen Erreger oder deren Gifte im Blut postulierte (35). Zusammen mit KITASATO verfaßte er erste Arbeiten über Diphtherie- und Tetanusantitoxin. Von da an beschleunigte sich die Entwicklung mehr und mehr. TISSELIUS und COHN (dessen Fraktionierungsverfahren noch heute verwendet wird), isolierten in den 30er Jahren Fraktionen aus menschlichem Serum, in denen später die Lokalisation der Antikörperaktivität bewiesen wurde. Der klinische Nachweis des neuen Therapeutikums erfolgte in den 40er Jahren, als nämlich die prophylaktische Wirkung auf Masern und Hepatitis A erfolgreich untersucht wurde. Ein wesentliches Anwendungsgebiet kam hinzu, als BRUTON 1952 als erster die kongenitale Agammaglobulinämie beschrieb und mit Gammaglobulin behandelte (61). JAHNKE bewies später in einem Selbstversuch, daß das Intramuskulär verträgliche Standard-Ig bei intravenöser Verabreichung schwerste Nebenwirkungen verursachen kann. Seither ist man bemüht, intravenös verträgliche Präparationen herzustellen, deren Wirkungsspektrum noch voll erhalten ist. Zur Zeit gibt es in der Bundesrepublik Deutschland zehn angemeldete Präparate, die nach verschiedenen Methoden für die intravenöse Verabreichung aufbereitet werden.

Tab. I: Geschichtliche Entwicklung bei der Erforschung und Isolierung der Gammaglobuline (19, 35, 61, 449)

1720	VARIOLATION in England
1796	Erste Vakzination durch E. JENNER
1890	Begründung der Blutserumtherapie durch E. v. BEHRING und KITASATO, erste Veröffentlichung über das Diphtherie- und Tetanusantitoxin
1891	Erste Anwendung von Tetanus- und Diphtherieheilserum am Menschen
1897	Formulierung der Seitenketten-Therapie durch P. EHRLICH
1901	Nobelpreis an E. v. BEHRING
1908	Nobelpreis an P. EHRLICH
1936	COHN isoliert Fraktion II aus menschlichem Serum
1937	TISLIUS trennt mittels elektrischem Feld Proteinbausteine des Blutserums
1939	TISLIUS und KABAT berichten über Antikörperaktivität in der Gammaglobulinfraktion
1940	SVEDBERG und PEDERSON weisen mehrere Subfraktionen in der Gammaglobulinfraktion nach
1944	Nachweis der Effektivität von COHNs Fraktion II in der Masernprophylaxe
1945	Nachweis der Effektivität von COHNs Fraktion II in der Hepatitis A-Prophylaxe
1952	Erstbeschreibung der kongenitalen Agammaglobulinämie durch BRUTON, Erfolg bei der Therapie mit Gammaglobulin
1953	GRABAR und WILLIAMS weisen IgG, IgA und IgM mit Hilfe der Immunelektrophorese nach
1953	Ausbleitung von Gammaglobulin i.m. (BERIGLOBIN)
1958/60	JANEWAY spritzt sich Standard-Ig im Selbstversuch intravenös und reagiert mit schwerem Schock
1962	Ausbleitung von Gammaglobulin i.v. (GAMMAVENIN)
1962	Biochemische Untersuchungen über Antikörper durch R.R. PORTER
1964	Biochemische Untersuchungen über Antikörper durch G.M. EDELMAN
1972	Nobelpreis an R.R. PORTER und G.M. EDELMAN

3. MATERIAL, METHODEN

3.1. Probleme bei der Erstellung von Studien

Die Planung und Durchführung einer statistisch aussagekräftigen Studie zur Untersuchung eines neuen oder unzureichend erforschten Arzneimittels stößt auf erhebliche Schwierigkeiten organisatorischer, finanzieller und auch ethischer Art. Den beim Tierversuch oder Labortest vorliegenden, klar definierten Parametern (große und gleichbleibende Fallzahl, definierte Erreger, definierte Dosis, vergleichbarer Metabolismus bei Inzuchtstämmen, Möglichkeit der Verabreichung einer sehr hohen Dosis zur Bestimmung der therapeutischen Breite, weitgehende Ausschaltung verfälschender exogener Faktoren) stehen nicht kalkulierbare, großer Variabilität unterworfenen Verhältnisse in der Praxis gegenüber. Um eine statistisch auswertbare Aussage zu erhalten, müssen an eine klinische Studie folgende Forderungen gestellt werden:

- a) Große Fallzahl
- b) Randomisierung
- c) Kontrollgruppe
- d) Doppelblinde Durchführung
- e) Prospektive Planung
- f) Gleiche Erkrankung
- g) Gleiches Dosierungsschema
- h) Unabhängige Auswertung

zu a) Statistisch verwertbare Aussagen lassen sich nur bei Untersuchung großer Probanden- oder Patientenkollektive machen. In vielen Veröffentlichungen werden aus Einzelfallbeobachtungen nicht zulässige verallgemeinernde Schlüsse gezogen.

zu b) Die Randomisierung, also die zufällige Zuteilung der Patienten zu Kontrollgruppe oder Therapiegruppe ohne Berücksichtigung besonderer Merkmale (z.B. eine Gruppe: Knaben, andere Gruppe: Mädchen, oder eine Gruppe: leicht erkrankt, andere Gruppe: schwer erkrankt),

stellt ebenso eine wichtige Voraussetzung zur statistischen Verwertbarkeit dar. Die in den Gruppen bestehenden Risikofaktoren sollten im einzelnen aufgeführt sein.

- zu c) Wird ein Patientenkollektiv mit einer Therapieform behandelt, ohne daß eine nicht behandelte Kontrollgruppe mitgeführt wird, läßt sich keine statistisch signifikante Aussage machen. Vergleiche mit der Literatur oder mit dem Krankheitsverlauf der gleichen Patienten in einem Vergleichszeitraum (z.B. im Vorjahr) senken die Aussagekraft der Untersuchung. Andererseits kann eine nicht behandelte Kontrollgruppe oftmals aus ethischen Gründen nicht mitgeführt werden, nämlich in den Fällen, in denen eine gute Wirkung des neuen Medikamentes angenommen werden muß. Es gibt Studien, bei denen erhebliche ethische, wenn nicht sogar juristische Bedenken angemeldet werden müssen.
- zu d) Der Einfluß von Erwartungshaltungen auf den Verlauf von Erkrankungen, insbesondere von psychosomatischen Erkrankungen (z.B. Asthma etc.), darf nicht unterschätzt werden. Glauben Arzt und/oder Patient zu wissen, ob ein wirksames oder unwirksames Medikament gegeben wird, entstehen erhebliche Verzerrungen der Aussage über die biochemische Wirkung des Präparates. Deshalb sollen weder der Arzt noch der Patient über die Gruppenzugehörigkeit des Patienten informiert sein.
- zu e) Unter prospektiver Versuchsplanung versteht man die exakte Festlegung der zu untersuchenden Parameter, der einzubeziehenden Patientengruppe, der Dosierungsschemata etc. noch vor Beginn der eigentlichen Studie. Werden Beurteilungskriterien erst nach Vorliegen der Untersuchungsergebnisse festgelegt, besteht die Gefahr, daß besonders auffallende Wirkungen des Medikamentes herausgestellt, nicht nachweisbare Wirkungen dagegen gar nicht berücksichtigt werden. Darüberhinaus ist ein gewisser Formalismus im Behandlungsschema, der im vorhinein bestimmt wird, für die statistische Auswertung von Bedeutung.

zu f) Häufig werden Berichte über behandelte Patientengruppen veröffentlicht, bei denen verschiedene Krankheitsbilder bestanden oder bei denen unterschiedliche Erreger nachgewiesen wurden. Spezielle Aussagen zur Wirkung eines Medikamentes bei bestimmten Indikationen können nur bei der Beurteilung gleicher oder ähnlicher Erkrankungen gemacht werden. Veröffentlichungen über die Wirkung von Arzneimitteln z.B. bei "verschiedenen bakteriellen Infektionen" ohne statistische Aufschlüsselung sind nicht aussagekräftig.

zu g) Gleiche Dosierungsschemata sind für klinische Studien eine unbedingte Voraussetzung. Werden Patienten z.B. nach Schwere der Erkrankung mit unterschiedlichen Dosen behandelt, ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt. Allerdings muß auch bedacht werden, daß interindividuell große Variationen im metabolen Verhalten zugeführter Stoffe bestehen können.

zu h) Beim Studium verschiedener Veröffentlichungen über neue Pharmaka entsteht oft der Eindruck einer subjektiven und verzerrenden Beurteilung. Häufig werden beispielsweise unerwünschte Nebenwirkungen oder Mißerfolge bei der Behandlung nicht erwähnt oder bagatellisiert. Aus diesem Grunde muß bei der Auswertung von Studien eine objektive und unabhängige Beurteilung gefordert werden.

Es ist selbstverständlich, daß nahezu keine Untersuchung alle genannten Forderungen erfüllen kann. Bei der Beurteilung der Veröffentlichungen können die Punkte aber dennoch als Orientierungshilfe dienen.

3.2. I.m. applizierbares Immunglobulin vom Menschen

3.2.1. Allgemeine Charakterisierung

Das Standard-Ig, ein seit langer Zeit in der medizinischen Praxis gebräuchliches Arzneimittel, ist in vielen Untersuchungen über Zusammensetzung, Serumspiegel, Wirkung und Verträglichkeit charakterisiert worden. Das Europäische Arzneibuch (PH. EUR.) stellt an das Präparat folgende Forderungen (363): Es muß aus dem Plasma oder Serum von mindestens 1 000 gesunden Spendern, aus Intakten Plazenten oder retroplazentarem Blut mit einer sicher nicht infektiionsübertragenden Methode hergestellt werden, die zu einer mindestens zehnfachen Konzentration der Antikörper führt. Mindestens ein antiviraler und ein antibakterieller Antikörper sind zu prüfen, für die ein Internationales Referenzplasma zur Verfügung steht. Das Präparat darf ausschließlich Proteine menschlichen Ursprungs enthalten, die sich in der Elektrophorese zu mindestens 90 % als Immunglobulin erweisen müssen. Für mindestens 80 % des Proteins ist ein Sedimentationskoeffizient von annähernd 7 S vorgeschrieben, dabei sind höchstens 15 % Di- und Trimere und höchstens 5 % Spaltprodukte erlaubt. Nach einmonatiger Lagerung bei 37° C muß sich das Immunglobulinpräparat als frei von Verunreinigungen (Fermenten) erweisen. Der pH-Wert ist mit 6,4 bis 7,2, der Gesamteiweißgehalt mit ca. 16 %, höchstens 17 %, festgelegt. Weiterhin müssen Tests auf Sterilität, Pyrogenfreiheit und Freisein von anomaler Toxizität erfolgen. Eine Prüfung auf Absenz von HBs-Antigen wird vom PAUL-EHRLICH-Institut, nicht jedoch von der PH. EUR. verlangt.

Forderungen der PH. EUR. an "Immunglobulin vom Menschen"
(363)

- mindestens 1 000 Spender
- Infektionsübertragungssichere Methode
- mindestens zehnfache Konzentration der Antikörper
- Nachweis eines antiviralen und eines antibakteriellen Ak
- nur menschliche Proteine
- mindestens 90 % des Proteins Immunglobulin
- mindestens 80 % des Proteins 7S

- bis 15 % Di- und Trimere, bis 5 % Spaltprodukte
- Fermentfreiheit nach einmonatiger Lagerung bei 37° C
- pH-Wert 6,4 bis 7,2
- Gesamteiweiß 16 %, höchstens 17 %
- Pyrogenfreiheit, Sterilität, keine anomale Toxizität
- (Freisein von HBs-Ag: nur vom PAUL-EHRlich-Institut gefordert)

3.2.2. Herstellungsverfahren, Zusammensetzung

Die Herstellung des l.m. applizierbaren Standard-Ig erfolgt durch das klassische COHN'sche Alkoholfraktionierungsverfahren (76), durch Ammoniumsulfatfällung (377) oder andere Methoden. Das Präparat enthält einen hohen IgG-Anteil und meist nur Spuren von IgA und IgM. Für jede Charge werden nach der PH.EUR.-Forderung Seren von mindestens 1 000 Spendern verarbeitet. Die laborchemische Untersuchung ergibt die in Tabelle II aufgeführten Werte.

Es fällt auf, daß nicht in allen Parametern die geforderte Norm erfüllt ist: der Gammaglobulinanteil am Gesamtprotein erreicht in den Veröffentlichungen nicht die vorgeschriebenen 90 %, der Aggregatgehalt ist bis auf über das Doppelte erhöht und die 7S-Monomere machen bei einem Teil der Präparate nur 65 % anstelle der offiziellen 80 % aus. Der IgA-Gehalt entspricht in etwa dem des Referenzplasmas, IgM ist vermindert. Die IgG-Subklassenverteilung weist gegenüber der Plasmakontrolle eine Verschiebung auf: IgG₁ ist etwas erhöht, die anderen Klassen dagegen erniedrigt, vor allem IgG₄.

Verfügbare Präparate:

- BERIGLOBIN (Behringwerke)
- CUTTERGLOBIN (Tropon-Cutter)
- GAMMAGLOBULIN ASID (Asid)
- HEHOGAMMA (Immuno)
- HUMAN-GAMMA-GLOBULIN (Kab1)
(= KABIGLOBIN)

Tab. II: Zusammensetzung von Standard-Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	Protein g/l	Ig % des Proteins	>7S Aggr. %	7S IgG %	3-5S Spaltprodukte %	IgG ₁ %	IgG ₂ %	IgG ₃ %	IgG ₄ %	IgG g/l	IgA g/l	IgM g/l
SCHNEIDER (363)	160	100	30-35	65-70	0	61,0	22,0	15,5	1,5	157,5 -159,5	0,5 -2,5	0 -0,5
RÖMER (338)	-	98	29	70	0	74,7	20,8	2,7	1,8	-	1,16	0,19
IRING (337)	-	-	15-20	80-95	0	-	-	-	-	-	-	-
HANSON (160)	130 -208	-	18-27	72-82	0-9,8 ⁺	-	-	-	-	143 -161	0,01 -2,69	-
WHO-Plasma (338)						60,0	29,4	6,5	4,1			
PH. EUR. Norm (363)		>90	<15	>80	<5							

+ Eines von sechs untersuchten Präparaten (Firma LEDERLE) hatte einen höheren Gehalt an Spaltprodukten

3.2.3. Metabolismus, Resorption, Serumspiegel

Metabolismus

Zum Verständnis des Verhaltens von injiziertem Immunglobulin im Organismus sind einige Vorbemerkungen zum allgemeinen Gammaglobulinmetabolismus nützlich; nach GITLIN (136) befindet sich das Reservoir des Körpers ca. je zur Hälfte im Intra- und im extravaskulären Raum, es besteht ein ständiger Austausch der Stoffe zwischen diesen Kompartimenten. Untersucht man die Verteilung von i.v. injiziertem ^{131}J -markiertem Gammaglobulin, ergibt sich eine Verschiebung von rund 50 % des Materials in den Extravasalraum innerhalb von 48 Stunden (194). Nach Erreichen eines Gleichgewichtszustandes wird dann täglich eine bestimmte Menge katabolisiert, nach JAHEWAY (194) sind das etwa 7 % des Gesamt-Ig. Berechnungen von ANDERSEN (9) ergeben, daß zur Erhaltung eines konstanten Plasmaspiegels 35 mg/kg/d produziert werden müssen. Für einen Mann von 70 kg Körpergewicht ergibt sich eine Syntheseleistung von 2,5 g Gammaglobulin pro Tag.

Verschiedene Faktoren können ursächlich an der Verminderung der Immunglobuline im Serum beteiligt sein: Grundsätzlich lassen sich zwei Ursachen unterscheiden, nämlich vermehrter Abbau bzw. anderweltiger Verlust einerseits und herabgesetzte Produktionsleistung andererseits. Eine Steigerung des Katabolismus findet sich z.B. bei Vorliegen einer Sensibilisierung (452, 96, 382), bei Rheumatikern (71), bei septischen Zuständen, unter Steroidtherapie (9) und bei vielen anderen Erkrankungen. Ist der Serum-Ig-Spiegel erhöht, wurde ebenfalls häufig eine Steigerung des Katabolismus beobachtet (20, 241, 251, 289, 447).

Vermehrter Eiweißverlust ist typisch für das nephrotische Syndrom, für exsudative Enteropathien (194) und Verbrennungen. Eine Verminderung der Immunglobulinsynthese zeigt sich bei Störungen des B-Zell-Systems.

	Katabolismus↑ (allergische Prozesse, Sepsis, Steroide etc.)
Immunglobulinverminderung im Serum	Verlust (nephrotisches Syndrom, Enteropathie, Verbrennungen etc.)
	Syntheseleistung↓ (B-Zell-Störung)

Resorption, Serumspiegel

Bei der i.m. Injektion von Gammaglobulin wird - im Gegensatz zur i.v. Injektion - ein meßbarer Anstieg des Ig-Serumspiegels nicht sofort, sondern erst mit einer gewissen Verzögerung erreicht. Dabei steigt der Wert zuerst bis zum Maximum an und fällt dann wieder, entsprechend der Halbwertszeit des Stoffes, ab. Angaben über den Zeitpunkt, an dem die höchste Plasmakonzentration erreicht ist, erweisen sich bei der Zusammenstellung als sehr unterschiedlich, sie schwanken zwischen 24 Stunden (308, 320) und 2 Wochen (308, 320), im allgemeinen ergeben sich Werte von 3 bis 7 Tagen (28, 29, 198, 286, 389, 431).

24 Stunden post injectionem finden sich nach DU PAN (99) noch 50 % bis 70 % des verabreichten Immunglobulins an der Injektionsstelle, zwei Tage später sind es noch 35 %. Anscheinend erscheint nicht die gesamte Masse des applizierten Materials im Blut, sondern wird zum Teil durch lokalen Abbau oder andere Mechanismen eliminiert. Messungen haben ergeben, daß im Serum zum Zeitpunkt des maximalen Immunglobulinspiegels nur 20 % (286, 374) bis 40 % (198, 389) der Gesamtdosis nachweisbar sind. Lediglich bei sehr kleinen Präparatmengen, unter 5 ml, soll nach BARANDUN (28) eine Resorption ohne Verlust möglich sein. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Ig-Resorption aus dem Muskeldepot hängt außer von der verabreichten Menge auch vom Allgemeinzustand des Patienten, von der Muskelaktivität und von der Applikationsstelle ab. Nach Injektion in den M. deltoideus wurde eine raschere Resorption gemessen als bei Injektion in die Oberschenkel (389).

Die Halbwertszeit des nativen Immunglobulins im Serum beträgt zahlreichen Untersuchungen zufolge ca. 21 bis 27 Tage (29, 124, 286, 431).

3.2.4. Verträglichkeit

3.2.4.1. Lokale und systemische Nebenwirkungen

Aus zahlreichen Berichten geht hervor, daß Standard-Ig bei der intramuskulären Anwendung nicht immer nebenwirkungslos vertragen wird. Grundsätzlich kann man zwischen lokalen und systemischen Reaktionen unterscheiden.

Lokale Reizerscheinungen sind relativ häufig und belasten die Patienten oft erheblich. MILLER (271) spricht von einem "psychologischen Trauma", das vor allem Kindern, die einer Dauerbehandlung bedürfen, die Therapie verleiden kann. Immerhin braucht ein zehnjähriger hypogammaglobulinämischer Junge alle drei Wochen ca. 30 bis 60 ml Immunglobulin zur Aufrechterhaltung effektiver Antikörperspiegel (271). Bei Säuglingen und Kleinkindern, die über wenig Muskelmasse verfügen, in die das Material injiziert werden kann, sind die Verhältnisse noch ungünstiger, für sie bedeutet die Gammaglobulinbehandlung eine "Tortur" (29). LAUG (236) beschreibt in einem zusammenfassenden Bericht über einige Tausend Injektionen mit BERIGLOBIN bei einem Teil der Patienten schmerzhaftes Spannungen an der Applikationsstelle, die sich schon bei einmaliger Anwendung des Mittels nach mehreren Stunden entwickelten und tagelang anhielten. Auch andere Autoren (217, 425) berichten über schmerzhaftes Reaktionen verschieden starker Ausprägung nach Applikation von Immunglobulin. STIFFEN (407) fügt dieser Aufzählung noch die Gefahr des Auftretens steriler Abszesse, Fibrose und Nervenschädigung hinzu. Unter Antikoagulantientherapie und bei Vorliegen einer hämorrhagischen Diathese schließlich ist eine derartige Therapie wegen der Blutungsgefahr an der Injektionsstelle kontraindiziert (29).

Neben diesen lokalen Erscheinungen kommen auch systemische Reaktionen vor, die gefährliche Ausmaße annehmen können.

An der Universitätsklinik in Minnesota wurde bei fünf Patienten nach Verabreichung hoher Immunglobulindosen eine Synkope beobachtet (174). Der Autor stellte bei seinen Untersuchungen fest, daß Patienten mit Antikörpermangel anfälliger für Nebenwirkungen waren als Patienten mit intaktem Immunsystem.

Bei einer großen Studie an 175 Patienten, die über zehn Jahre hinweg mit insgesamt 40 000 Injektionen behandelt wurden, registrierte man bei 19 % der Hypogammaglobulinämiker systemische Reizerscheinungen, im Ganzen zeigten sich 85 Reaktionen. Als Symptome werden Angstgefühl, Übelkeit; Erbrechen, Flush, Gesichtsschwellung, Zyanose und Bewußtseinsverlust angegeben (77).

Eine andere Beobachtung an Patienten mit B-Zell-Störung dokumentiert bei 19 von 27 behandelten ein- oder mehrmals auftretende Nebenwirkungen nach Verabreichung von KABICLOBIN (160).

13 Kranke erlitten binnen weniger Minuten Atemnot, 11 Fieber, 9 Schüttelfrost, 7 anaphylaktoide Reaktionen, 6 Blutdruckabfall, teilweise kombiniert mit Flush, darüberhinaus wurden Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Brust- und Rückenschmerzen registriert. In den meisten Fällen neigten die Patienten mit wiederholter Reaktionsbildung zur Entwicklung gleicher oder ähnlicher Beschwerden.

An der Universitätsklinik in München wurden schließlich bei zehn ausgewählten Immundefizienten Kindern neben lokalen Reaktionen gelegentliche Temperaturanstiege (38,5 bis 39° C) und kurz auftretende Exantheme beschrieben (425). Die Ursachen dieser Begleiterscheinungen sind nicht genau bekannt. Einige Autoren verweisen auf Aggregate im Präparat, die, wenn sie Anschluß an das Gefäßsystem bekommen, solche Reaktionen auslösen sollen (174). Andere dagegen sind der Meinung, aggregierte Bestandteile würden auf dem Lymphweg eliminiert und so unschädlich gemacht (393).

Eine mögliche Ursache für systemische Nebenwirkungen sind in den Präparaten enthaltene Konservierungsmittel. HIZUTANI (276) hat Versuche mit Thimerosal (in der üblichen Verdünnung 1:10 000) unternommen und eine erstaunlich hohe Sensibilisierungsrate gefunden: von 40 Patienten mit Bronchialasthma zeigten sich bei sechs Nebenwirkungen, ebenso bei zwei von drei Nierenkranken und bei einem Patienten mit Lupus erythematodes. Die Reaktionen auf die intrakutane Thimerosalinjektion waren verzögerten Typs und äußerten sich als Erythem und Induration nach ca. 48 Stunden. In einer Fallbeschreibung (252) wird über einen Pfleger mit bekannter Thimerosalallergie berichtet, der auf die Verabreichung von 10 ml Hyperimmunserum (Thimerosal 1:1 000) mit Fieber, Ausschlag und Ödemen reagierte.

Eine dritte Ursache für die Entwicklung von Unverträglichkeiten wird von MILLER (271) diskutiert: Er weist darauf hin, daß das in Immunglobulinpräparaten enthaltene Fremdprotein im Empfänger als Antigen erkannt und per se Sensibilisierungsreaktionen auslösen könnte. So ist bekannt, daß bei Vorliegen eines selektiven IgA-Mangels möglicherweise Anti-IgA-Ak vorhanden sein können, die sich gegen im Präparat befindliches IgA richten. Im allgemeinen enthalten Immunglobulinpräparate aber kein oder nur in Spuren nachweisbares IgA, so daß diese Möglichkeit von untergeordneter Bedeutung erscheint. KOISTINEN (217) behandelte einen Patienten mit Anti-IgA-Ak mit therapeutisch wirksamen Ig-Dosen, ohne irgendwelche Nebenwirkungen zu verzeichnen, der Anti-IgA-Ak-Spiegel änderte sich unter der Behandlung nicht (siehe 3.4.1.3.).

Abschließend soll darauf hingewiesen werden, daß auch zahlreiche Berichte vorliegen, die bei Gammaglobulinverabreichung an größere Patientenkollektive keinerlei Reaktionen, weder lokaler noch systemischer Art, beschreiben. So betont LAING (236), daß bei einigen tausend Anwendungen keine schweren Reaktionen und nur wenige lokale Reizungen aufgetreten sind. DELIRE und HASSON (89) vermerkten bei 39 Kindern mit rekurrierenden Infekten, die dreimal im Abstand von 14 bis 20 Tagen Immunglobulin erhielten, keinerlei unerwünschte Reaktionen. Schließlich liegt ein Bericht einer groß angelegten Studie an 164 Säuglingen vor, bei denen unter Gammaglobulinbehandlung weder lokale noch generalisierte Irritationen beobachtet wurden (249).

Tab. III: Nebenwirkungen nach i.m. Immunglobulingabe
(29, 77, 106, 160, 174, 217, 236, 271, 276, 425)

	lokal	systemisch
Symptome	Schmerzen, Spannungs- gefühl (Blutungen bei Anti- koagulantientherapie und hämorrhagischer Diathese)	Übelkeit, Erbrechen, Angst, Flush, Ödeme, Bewußtseinsverlust, Synkope, Dyspnoe, Fieber, Schüttelfrost, RR-Abfall, Exanthem etc.
Ursachen	Große Immunglobulin- dosen i.m. verabreicht	- Aggregate - Sensibilisierung gegen - Konservierungsmittel - Fremdprotein

3.2.4.2. Hepatitissicherheit

Die COHN'sche Alkoholfraktionierungsmethode, das bei der Herstellung des 16 % Standardpräparates am häufigsten verwendete Verfahren, gilt allgemein als hepatitissicher. Dennoch gibt es einige Berichte über Hepatitis B-Ag-Kontamination in solchen Präparaten:

JOHN (196) beschreibt das Auftreten ikterischer Hepatitis B nach Verabreichung von Immunglobulin an Krankenhauspersonal. Von 325 Personen, die das Mittel erhalten hatten, erkrankten 123 (38 %). Als Hersteller wird eine kommerzielle indische Gesellschaft genannt, die das COHN'sche Verfahren verwendet. Bei der Untersuchung von nicht verwendeten Ampullen ließ sich HBs-Ag nachweisen.

Auch in Italien sind ähnliche Vorkommnisse beobachtet worden (316): Im Jahre 1974 erkrankten dort mindestens 100 Menschen, die ein Medikament namens TRILERGAV erhalten hatten, an ikterischer Hepatitis B. Das Mittel enthält neben ande-

ren Stoffen 12 mg Immunglobulin pro ml. Bei der genaueren Untersuchung fanden sich in diesem Gammaglobulinanteil, der aus den USA importiert worden war, Spuren von HBs-Ag. Auch hier wird als Fraktionierungsmethode das COHN'sche Verfahren genannt. Der Autor schließt aus diesen und anderen Beobachtungen, daß durch diese Methode relativ kleine Mengen von HBs-Ag mit dem Immunglobulin ausgefällt werden. Ein weiterer Bericht über eventuelle Verunreinigungen mit HBs-Ag stammt aus Brasilien (387).

Außer diesen Beobachtungen sind keine weiteren Vorkommnisse dieser Art bekannt. Bisher wurde noch kein Fall von Hepatitis-Übertragung durch in Europa produziertes Immunglobulin veröffentlicht. Deshalb ist in den Forderungen der PH.EUR. keine Prüfung auf Hepatitissicherheit vorgeschrieben. In Deutschland verlangt allerdings das PAUL-EHRLICH-Institut ein routinemäßiges HBs-Ag-Screening bei Blutspendern. Ein interessanter Aspekt des Hepatitisproblems ergab sich bei einer Studie, in der die Wirkung von Hepatitishyperimmunglobulin und Standardimmunglobulin geprüft werden sollte. Es konnte gezeigt werden, daß in den Fällen, in denen Gammaglobulin zu einer aktiven Immunisierung geführt hatte, das verwendete Material winzige Spuren von HBs-Ag enthielt (175). Wahrscheinlich lag das Antigen in Form von Immunkomplexen mit Anti-HBs vor. Offenbar wurde durch das Ag-positive Material, das übrigens vor der Einführung des HBs-Ag-Screening bei Blutspendern gewonnen worden war, eine aktive Immunität induziert.

3.2.4.3. Immunsuppression

Recht häufig werden Bedenken laut, passive Übertragung von Antikörpern könne möglicherweise das eigene Abwehrsystem unterdrücken. Gerade bei Kindern wird eine Suppression der Entwicklung des Immunsystems diskutiert. NEJEDLA (298) injizierte zur Klärung dieser Frage zehn Säuglingen allmonatlich 0,2 ml/kg einer 16 %igen Gammaglobulinlösung mit hohem IgM-Gehalt und untersuchte die Entwicklung von Antikörpern nach Vakzination mit verschiedenen Erregern. Als Kontroll-

gruppe dienten 20 Kinder, die kein Immunglobulin erhalten hatten. Die Antikörperbildung gegen Diphtherie- und Tetanusvakzine war bei den Kindern, die regelmäßig Gammaglobulin bekamen, erheblich beeinträchtigt. Obwohl sich die Kinder im dritten Lebensmonat vor der Impfung bezüglich der Antikörperspiegel nicht unterschieden, zeigten die Säuglinge unter Immunglobulinbehandlung nach der Vakzination deutlich niedrigere Titer; die Differenz war noch im 12. Lebensmonat nachweisbar. Dagegen fanden sich umgekehrte Verhältnisse bei der Vakzination mit E. coli-Stämmen: Hier schnitt die Vergleichsgruppe schlechter ab und hatte noch im 12. Lebensmonat niedrigere Antikörpertiter. Bezüglich der Keuchhustenvakzine ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der Autor weist darauf hin, daß Antikörper gegen Keuchhusten und E. coli nicht nur aus der IgG-, sondern auch aus der IgM-Klasse stammen. Da das IgM mit nur zehn Tagen eine wesentlich kürzere Halbwertszeit als IgG hat, liegt der Schluß nahe, daß der immunsuppressive Effekt der IgM-Fraktion kürzere Zeit wirksam werden konnte, als der der IgG-Fraktion. Die nachhaltige Unterdrückung der Antikörperproduktion gegen Tetanus und Diphtherie wäre folglich eine Funktion der langen Halbwertszeit des 7S-Globulins. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach diesen Untersuchungen die wiederholte Verabfolgung von Gammaglobulin während des ersten Lebensjahres Einfluß auf die unausgereifte Immunkörperbildung nimmt und die Entwicklung bestimmter Komponenten der humoralen Immunität hemmt. Die Erkrankungsbereitschaft der zehn behandelten Kinder war allerdings gegenüber unbehandelten nicht verändert.

In vitro-Untersuchungen von DURANDY (100) an 24 Kindern mit und ohne Immundefekt zeigten ebenso einen immunsuppressiven Effekt von i.m. applizierbarem Ig auf:

Zehn Kinder im Alter von 3 bis 12 Jahren mit leichten rezidivierenden Infektionen der oberen Luftwege, bei denen weder B- noch T-Zell-Defekte nachgewiesen werden konnten (drei hatten erhöhte IgF-Werte), erhielten 80 ml/kg Standard-Ig in 14-tägigen Abständen. Bei der in vitro-Untersuchung ergaben sich vier interessante Aspekte:

- Inhibierung der B-Lymphozyten-Reifung, wahrscheinlich durch denaturiertes IgG (hoher Aggregat-Gehalt von ca. 30 %)
- Starke Aktivierung der Suppressor-T-Lymphozyten
- Anregung der PGE_2 -Bildung durch Monozyten, dadurch Induktion einer persistierenden Suppressor-Zell-Aktivität
- Direkte oder indirekte Hemmung der Helfer-Zell-Funktion und der Null-Zell-Aktivität entweder direkt durch Ig oder durch PGE_2 bzw. Suppressor-Zell-Produkte

Bei 12 Patienten mit Immundefekten wurden bei vorläufigen Tests unterschiedliche Ig-Effekte beobachtet, die je nach vorliegender Krankheit differierten. Bei Hypogammaglobulinämikern wurde ein Anstieg der Suppressor-T-Zell-Aktivität und eine mögliche direkte Hemmung der B-Lymphozyten-Reifung festgestellt. Patienten mit M. BRUTON zeigten ebenfalls einen Anstieg der Suppressor-Zell-Aktivität. Die Fälle schließlich, bei denen eine Hypergammaglobulinämie diagnostiziert worden war, reagierten mit einer direkten B-Lymphozyten-Inhibierung, einem prompten Serum-Ig-Abfall und ein Patient wiederum mit einem Anstieg der Suppressor-Zell-Aktivität. Insgesamt war also auch bei den Patienten mit Immundefekten ein Einfluß der verabreichten Ig auf T- und B-Lymphozyten-Proliferation sowie auf die B-Zell-Reifung zu verzeichnen.

3.2.5. Wirknachweis in vivo

3.2.5.1. Störungen im B-Zell-System

3.2.5.1.1. Kongenitale Störungen im B-Zell-System

Defekte im Immunsystem sind vielfältig und können in ihren Auswirkungen von symptomlosen, nur labortechnisch nachzuweisenden Veränderungen bis zu schwersten Krankheitsbildern mit schlechter Prognose variieren. Neben kombinierten Immundefektsyndromen, die sowohl B- als auch T-Zell-System betreffen, gibt es eine große Anzahl von isolierten Störungen in einem der beiden Systeme. Meist liegen bei den primären Formen vererbte Defekte in der Zellentwicklung auf unterschiedlichen Ebenen vor, genetische Untersuchungen haben für die verschiedenen Formen des Immundefektsyndroms unterschiedliche Erbgänge, sowohl autosomal-dominante und -rezessive als auch geschlechtsgebundene ergeben (Zusammenstellung bei 269). Da die Immunglobulinklassen bei den Syndromen in verschiedener Weise quantitativ verändert sind, empfiehlt sich ein kurzes Resümee deren Funktion und klinischer Bedeutung (strukturelle Aspekte sollen hier außer Acht gelassen werden):

IgG In der IgG-Klasse finden sich Antikörper gegen virale und bakterielle Antigene. Es lassen sich folgende antivirale Antikörper nachweisen: Poliomyelitis, Masern, Röteln, Coxsackie, Mumps, Influenza, Zytomegalie, Vakzinia etc. Als antibakterielle Antikörper gibt es IgG-Moleküle gegen: Pertussis, Staphylokokken, Streptokokken, Pyocyanum, Proteus, Klebsiella und gegen die Bakterientoxine der Diphtherie- und Tetanuserreger. Immunkörper, die zur Bakterienagglutination, Komplementaktivierung, Zytolyse und Opsonisation befähigt sind, lassen sich ebenfalls in dieser Klasse nachweisen (118, 426). Ist der Serum-IgG-Spiegel weit unter den Normwert von 800 bis 1 800 mg% erniedrigt (271), besteht eine erhöhte Anfälligkeit für durch die genannten Antigene hervorgerufene Erkrankungen. STEHR (401) beschreibt eine Verminderung des IgG-Spiegels bei chronischen Harnwegsinfekten, chronischer Enteritis, Malabsorptionssyndrom, Furunkulose, Pyodermie und Osteomyelitis. Von Patienten mit Panhypogamma-

globulinämie, bei der alle Ig-Klassen vermindert sind (M. BRUTON, siehe unten), ist bekannt, daß insgesamt eine Neigung zu viralen und bakteriellen Infekten besteht, bei denen mit alleiniger IgG-Gabe gewisse Erfolge erzielt werden können.

IgA Mangelerscheinungen, die die IgA-Klasse betreffen, sind relativ häufig: Untersuchungen über die Inzidenz unterscheiden sich in ihren Ergebnissen allerdings um den Faktor 10, sie variieren von 1:310 bis 1:3 040 (Zusammenstellung bei 216). Die meisten Veröffentlichungen geben eine Häufigkeit von 1:500 bis 1:700 an (13, 118, 159, 173). IgA befindet sich sowohl im Serum (Normkonzentration: 90 bis 450 mg %) als auch als sekretorisches IgA auf Schleimhäuten. Serum-7S-IgA ist nicht oder nur in unbedeutenden Spuren in der Lage, Grenzflächenmembranen zu durchdringen und durch Schleimhäute ausgeschieden zu werden (118). Exokrines IgA enthält nach Antigenkontakt (natürliche Infektionen, lokale Ag-Applikationen wie z.B. bei Polio- und Typhusschluckimpfung) reichlich Antikörper gegen Viren und Bakterien (118), so z.B. gegen Streptokokken, Salmonellen, E. coli, Pyocyanum, Proteus, Klebsiella, Poliomyelitis, Influenza, Masern (377, 426).

Bei Verminderung oder Fehlen von IgA im Organismus kommt es nicht notwendigerweise zur Symptombildung. HANSON (159) bezeichnet den IgA-Mangel als "normalerweise unsymptomatisch". Auch andere Autoren (13, 78, 122, 173) verzeichneten eine geringe Erkrankungshäufigkeit bei IgA-Defizienz. Untersuchungen an Blutspendern haben ergeben, daß sich unter den völlig gesunden Spendern immerhin 1/650 IgA-Defizite befinden (442). KARITZKY (201) beschrieb bei 72 Kindern, bei denen ein solcher Mangel nachgewiesen worden war, 42 Fälle mit Infektionen der Lunge, der Haut und der Harnwege. Alle anderen Patienten litten an keinen oder andere Organe betreffenden Symptomen. In einzelnen werden folgende Erkrankungen genannt, die der Autor allerdings nicht mit dem IgA-Mangel in Zusammenhang bringt: Rezidivierende Dyspepsien, Bauchschmerzen, Kolitis und Zöliakie bei 17 Pa-

tienten, Osteomyelitis bei drei und rheumatoide Arthritis, Autoantikörper und Atopie bei vier Patienten. Nur sechs der 72 Kinder hatten keinerlei Beschwerden.

Ein Vergleich mit anderer Literatur macht einen Zusammenhang auch dieser Erkrankungen mit dem IgA-Mangel wahrscheinlich. Zusammenfassend hätten folglich 66/72 der IgA-defizienten Kinder Erkrankungen, die sich aus der Mangelercheinung ergeben. Es muß bei diesem hohen Prozentsatz der Symptombildung bei IgA-Defizienz, der ganz im Gegensatz zu den oben genannten Untersuchungen, die eine niedrige Erkrankungsrate ergaben, steht, allerdings in Rechnung gezogen werden, daß es sich um ausgewähltes klinisches Krankengut handelte.

Zur Art der Symptome, die sich bei IgA-Mangel entwickeln können, gibt es viele Berichte. Insgesamt läßt sich eine Häufung von Infektionen der Haut und Schleimhäute feststellen. FRANKE und SCHELLONG (118) nennen als wichtigste Erkrankungen rezidivierende Infekte im Bereich des Respirationstraktes, Louis-Bar-Syndrom, chronische Pyelonephritis und Pyodermien beim selektiven IgA-Mangel. STEHR (401) beobachtete bei der Immunglobulinanalyse bei verschiedenen Krankheiten eine IgA-Verminde rung bei rezidivierenden Infekten der oberen Luftwege, bei chronischen Harnwegsinfekten, chronischer Enteritis einschließlich Malabsorptionssyndrom und vorwiegend staphylogenen Erkrankungen der Haut und des Skelettes (Furunkulose, Pyodermie, Osteomyelitis). Andere Autoren berichten über eine Koinzidenz von IgA-Mangel und Ataxia teleangiektasia, über rekurrende Infekte des Respirationstraktes und Malabsorptionssymptomatik (8, 130, 351). HANSON (160) beschrieb das Auftreten von atopischer Allergie, Autoimmunkrankheiten, Infekten und Malabsorptionssyndrom bei 40 IgA-defizienten Patienten.

IgG₂-Mangel bei IgA-Mangel. Interessanterweise haben einige Untersucher eine häufige Koinzidenz von IgA-Mangel mit IgG₂-Mangel beobachtet. So hatten von den 40 Patienten, die HANSON (160) untersucht hatte, neun niedrige IgG₂-Titer bei normalen Gesamt-IgG-Spiegeln.

Auch andere Autoren haben ähnliche Beobachtungen gemacht: Von 37 IgA-Defizienten mit Symptomen erwiesen sich in einer anderen Studie sieben als IgG₂-defizient. Andererseits konnte bei elf klinisch gesunden Patienten mit erniedrigten IgA-Spiegeln keine solche Koinzidenz festgestellt werden (Zusammenstellung bei 159). Aus diesen Berichten läßt sich schließen, daß das Vorliegen eines zusätzlichen IgG₂-Mangels bei IgA-Defizienz die Symptombildung fördern kann.

IgM Der IgM-Klasse wird von vielen Autoren eine entscheidende Wirkung bei der Bekämpfung von bakteriellen Infektionen zugeschrieben (3). In der 19S-Klasse findet man Antikörper gegen: gramnegative Bakterien: Meningokokken, E. coli, Proteus, Salmonellen, Klebsiella pneumoniae, Bordetella pertussis, gegen grampositive Keime: Pneumokokken, zum Teil auch Staphylokokken und Streptokokken. Die Antikörper der IgM-Klasse sind zur Bakterienagglutination (in stärkerem Maße als die IgG-Moleküle), Komplementbindung, Zytolyse von Bakterien und Opsonisation bei Phagozytose befähigt (426). Ein Mangel an IgM im Serum hat nach FRANKE und SCHELLONG (118) folgende Auswirkungen: Neigung zu allen bakteriellen Erkrankungen: Bronchitis, Pneumonie, Otitis media, Sinusitis, eitrige Konjunktivitis, Enterokolitis, Pyelonephritis, Pyodermie, eitrige Meningitis, Osteomyelitis und Sepsis.

Tab. IV: Funktion und Defizienzsymptome der Ig-Klassen IgG, IgA, IgM
(8, 118, 130, 160, 351, 401, 426)

Allgemeine Funktion	IgG	IgA	IgM
Nachweisbare Antikörper	Ak gegen Bakterien, -toxine und Viren, Agglutination, Komplementaktivierung, Zytolyse, Opsonisation Virale: Masern, Röteln, Coxsackie, Mumps, Influenza, Cytomegalie, Vakzinia u.a. Bakterielle: Pertussis, Staphylokokken, Streptokokken, Pyocyanium, Proteus, Diphtherie-, Tetanustoxin	Schleimhautschutz Virale und bakterielle Ak Virale: Poliomyelitis, Influenza, Masern u.a. Bakterielle: Streptokokken, Salmonellen, E. coli, u.a. Pyocyanium, Proteus, Klebsiella	Insbesondere bakterielle Ak, vor allem gramnegative, Agglutination, Komplementaktivierung, Zytolyse, Opsonisation Bakterielle: Meningokokken, E. coli, Proteus, Salmonellen, Klebsiella pneumoniae, Bordetella pertussis, z.T. Staphylokokken, Streptokokken
Symptome bei Defizienz	Allgemeine Neigung zu viralen und bakteriellen Infektionen; Harnwegsinfekte, chron. Enteritis, Malabsorptionssyndrom, Furunkulose, Pyodermie, Osteomyelitis u.a.	Oft symptomlos Rezidivierende oder chronische Infekte: Respirationstrakt, Haut, Harnwege, Colon, Skelett, Dyspepsien, Malabsorptionssyndrom, Rheumatoide Arthritis, Atopie, Ataxia teleangiectasia Häufig Koinzidenz mit IgG-Mangel	Alle bakteriellen Erkrankungen, Bronchitis, Pneumonie, Otitis media, Sinusitis, eitrige Konjunktivitis, Enterokolitis, Pyelonephritis, Pyodermie, eitrige Meningitis, Osteomyelitis, Sepsis

Tabelle 5. Klassifizierung der primären spezifischen Immundefekte (458)

Bezeichnung	phänotypisches Bild		wahrscheinlich zugrundeliegender Zellschicht	pathogenetischer Mechanismus	Vererbung	wichtige assoziierte Eigenschaften
	funktionelle Defizienz	zelluläre Abnormität				
1. Schwere kombinierte ID						
a) retikuläre Dysgenese	ZVI, Ak, Phagozytose	↓ T, B, Phagozytose	HSZ	unbekannt	AR	-
b) Schwelzer Typ	ZVI, Ak	↓ T, B	LSZ	unbekannt	AR	-
c) ADA Defizienz	ZVI, Ak	↓ T, ± B	LSZ oder frühe T	metabol. Auswirkungen der ADA Defizienz	AR	± Chondrozytenabnormalitäten
d) mit B-Lymphozyten	ZVI, Ak	↓ T (B-Lymphose mit oder ohne normaler Isotypenverteilung)	frühe T ± frühe B	unbekannt	X-gebunden oder AR	-
e) andere						
2. Thymushypoplasie (Di George's Syndrom)	ZVI, verminderte Ak	↓ T	Thymus	Embryopathie der 3. und 4. Schlundtasche	normalerweise nicht familiär	1. Hypoparathyreoidismus 2. Abnormes Gesicht 3. Kardiovaskuläre Abnormalitäten
3. PNP Defizienz	ZVI ± Ak	↓ T	T	metabol. Auswirkungen der PNP Defizienz	AR	Hypoplastische Anämie
4. ID mit Ataxia teleangiectasia	ZVI, Ak (teilw.)	↓ T, Plasmazellen (v.a. IgA, IgE, IgG)	frühe T, terminale Differenzierung der B-Lymphose	unbekannt; ? fehlerhaftes Thymusepithel, ? DNA-Reparaturdefekt	AR	1. Ataxie (cerebellum) 2. Teleangiectasia 3. Ovarialdysgenese 4. Chromosomenabnormalitäten
5. ID mit Thymus	Ak, verminderte ZVI (variabel)	↓ prä-B, B ± ↓ T	HSZ	unbekannt	keine	1. Thymus 2. Eosinopenie 3. Erythroblastopenie 4. Aplastische Anämie
6. X-gebundene Agammaglobulinämie	Ak	↓ B	prä-B	unbekannt	X-gebunden	-
7. Transcobalamin II Defizienz	Ak, Phagozytose	↓ Plasmazellen	terminale Differenzierung der B-Lymphose	metabol. Auswirkungen des Vitamins B ₁₂ -Mangels	AR	1. Pancytopenie mit megaloblast. Anämie 2. Intestinale Atrophie
8. Selektive IgA Defizienz	IgA Ak	↓ IgA Plasmazellen, ± B-Lymphose, ± T	terminale Differenzierung der B-Lymphose	1. ? T _H 2. ? T _H 3. ? B-Zell-Defekt	unbekannt → AR → AD häufig in Familien mit variables ID	1. Manches Deletion am Chromosom 16 2. Anti-IgA-Ak
9. Selektive Defizienz einer anderen Ig-Klasse oder Subklasse	Ak	↓ Plasmazellen ± T	unbekannt	unbekannt ? ↓ T _S	unbekannt	-
10. Defizienz des sekretor. IgA	sekretorische IgA Ak	↓ intestinale IgA Plasmazellen	Schleimhautepithelzelle	unbekannt	unbekannt	-
11. Ig Defizienz mit erhöhtem IgM	Ak	↓ IgG und IgA-Plasmazellen ↑ IgM Plasmazellen ± B-Lymphose	terminale Differenzierung der B- und B-Lymphose	unbekannt	X-gebunden oder AR oder unbekannt	-
12. Ig Defizienz mit IgM Produkt, ohne γ und μ-Zellen	Ak	fehlende B-γ und B-μ Lymphose	prä-B oder B	falsche Isotypenaufspaltung	AR oder unbekannt	-
13. Fröhlich'sche transiente Hypogammaglob.	Ak	↓ Plasmazellen	terminale Differenzierung der B Lymphose	? ↓ T _H	häufig bei Heterozygoten in Familien mit schweren kombinierten ID	-
14. Ak Defizienz mit Naraon- oder Hypergammaglob.	verminderte Ak gegen einige Ag	↓ B	prä-B oder frühe B	? verminderte Klono-genität oder -vielfalt	AR bei einigen	-
15. K-Ketten Defizienz	Ak	↓ B M	prä-B	unbekannt	unbekannt oder familiär	-
16. Wiskott-Aldrich Syndrom	Ak gegen best. Ag (Polysacch.) ZVI (progress.)	↓ T, B (progress.)	unbekannt	unbekannt	X-gebunden	1. Thrombozytopenie 2. Ekzem
17. Variable ID						
a) v.a. Ig Defizienz	Ak ± ZVI	± ↓ B	prä-B oder B bei einigen	1. B-Zell-Defekt 2. B-Zell-Unterprod. 3. ? T _H 4. ? T _H 5. auto-Ak gegen B-Zellen	unbekannt oder familiär	-
b) v.a. T-Zell-Defekt	ZVI ± Ak	↓ T	frühe T oder T _H	1. unbekannt 2. auto-Ak gegen T-Zellen	unbekannt oder familiär	-

ID: Immundefekt

Ak: Antikörper

Ag: Antigen

T_H: T-HelferzelleT_S: T-Suppressorzelle

ZVI: Zellverteilte

Immunität

HSZ: HS: hämatopoetische

Stammzelle

LSZ: Lymphopoetische

Stammzelle

AR: autosomal rezessiv

AD: autosomal dominant

ADA: Adenylat desaminase

PNP: Purinnucleosid Phosphorylase

↑ ↓: Erhöhung oder Verminderung

Kombinierte B-Zell-Defekte

In Tabelle V sind alle Immundefektsyndrome mit Beteiligung des B-Zell- oder T-Zell-Systems nach der Klassifizierung der WHO aufgeführt.

Eine Sonderstellung unter den Erkrankungen mit B-Zell-Defekt nimmt die x-chromosomal-geschlechtsgebundene Agammaglobulinämie (H. BRUTON, in Tab. V Nr. 6) ein (209). Bei diesem Syndrom sind alle Ig-Klassen in der Elektrophorese und der Immunelektrophorese nicht nachzuweisen. Im Blut sind keine B-Zellen vorhanden, im Knochenmark finden sich keine Plasmazellen. Bei der Untersuchung von exzidierten Lymphknoten fehlt die B-Region. Bei intakter zellulärer Immunität ist keinerlei humorale Immunität nachzuweisen.

Vakzinationen bleiben ohne Immunantwort. Die Inzidenz der Erkrankung ist niedrig: Einer Schätzung von KLOSE (209) zufolge, beträgt sie 1 pro 3 Mio. Einwohner. HITZIG (170) hat andere Schätzungen, die 13 pro 1 Mio. Knaben als Häufigkeit angeben, als zu hoch bezeichnet. Die Krankheit äußert sich meist nicht vor dem sechsten Lebensmonat (209). Es fällt eine Häufung polytofer bakterieller Infektionen auf, betroffen sind Haut, Augen, Nase, Nebenhöhlen, Ohren, Rachen, Lungen (oft kompliziert durch Bronchiektasen), nicht selten treten auch generalisierte Infektionen wie Meningitis, Sepsis und Osteomyelitis auf. Häufige Erreger sind Pneumokokken, aber auch andere grampositive Kokken, Proteus- und Pseudomonas-Spezies. Bei Beginn der Erkrankung fallen oft Gelenkschwellungen unter dem Bild einer rheumatoiden Arthritis auf (209). Andere Autoren (269) bestätigen diese Befunde.

Ein anderes Krankheitsbild, der selektive IgA-Mangel, ist zwar recht häufig, bleibt aber oft symptomlos. Zur Beschreibung von Inzidenz, Symptombildung und Symptomatik siehe oben.

Primäre Immunopathien, bei denen unterschiedliche Kombinationen von Ig-Klassen-Verminderungen vorliegen, werden unter dem Begriff Dysimmunoglobulinämien zusammengefaßt (118). Ihre Einteilung ist in Tabelle VI wiedergegeben.

Tab. VI: Einteilung der Dysimmunoglobulinämien (118)

Dysimmuno- globulinämie	Fehlende Immunglobuline	Immunglobuline in normaler oder erhöhter Menge
Typ I	IgA und IgM	IgG
Typ II	IgG und IgA	IgM
Typ III	IgG	IgA und IgM
Typ IV	IgA	IgG und IgM
Typ V	IgM	IgG und IgA
Typ VI	IgG und IgM	IgA

Therapie bei angeborenen B-Zell-Defekten

Seit man in der Lage ist, B-Zell-Defekte zu diagnostizieren und Ig-Konzentrate herzustellen, gilt die Applikation von Ig als Mittel der Wahl zur Verminderung der bei den meisten Immundefektsyndromen erhöhten Infektanfälligkeit. Die Patienten bekommen in regelmäßigen Abständen Injektionen, mit deren Hilfe ein ausreichender Ig-Serumspiegel aufrechterhalten werden soll. Als allgemein anerkannter Mindestwert wird 200 mg% angegeben (271). Die Dosierung und die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen können nicht allgemein verbindlich empfohlen werden. Bei immer gleicher Dosierung können Tilerschwankungen allein durch Unregelmäßigkeiten im Ig-Gehalt und spezifischen Ak-Gehalt der Präparate bedingt sein (271). Der Katabolismus des injizierten Materials ist von Patient zu Patient verschieden. Absorptionsrate, lokale Proteolyse und Gewebeverteilung können nicht als konstante Parameter angesehen werden (407). Bei einigen Patienten, die Antikörper gegen das fremde Ig produzieren, ist die Halbwertszeit des Stoffes erheblich verkürzt. In diesen Fällen müssen Dosierung und Injektionsintervalle entsprechend verändert werden. Die Autoren sind sich darüber einig, daß grundsätzlich immer eine individuel-

le Dosierung nötig ist, die von Patient zu Patient erheblich variieren kann (271, 407). Im allgemeinen wird es sinnvoll sein, die Mindestdosierung nicht nur nach laborchemischen Daten, sondern vor allem auch nach dem klinischen Bild zu richten. Die obere Grenze bei der Dosierung von i.m. applizierbarem Ig wird durch die erheblichen Schmerzen festgelegt, die bei der Verabreichung größerer Mengen auftreten. STIEHN (407) empfiehlt, das Material an mehreren Stellen zu injizieren und ein Maximum von 5 ml (bei großen Erwachsenen 10 ml) pro Applikationsstelle nicht zu überschreiten.

In einer großen Studie des Medical Research Council (292) wird allgemein eine Dosierung von 0,025 g/kg/Woche vorgeschlagen, obwohl die doppelte Dosis in den Untersuchungen signifikant bessere Ergebnisse gezeigt hatte; nur bei Fortbestehen der Infektion sei eine Erhöhung der Dosis angebracht.

Andererseits konnte PIROTSKY (320) bei 13 Patienten, die eine eben noch tolerierte monatliche Dosis von 3,3 g erhalten hatten (das sind bei einem 70 kg schweren Menschen ca. 0,12 g/kg/Woche), nur bei zwei Infektfreiheit über neun Monate beobachten. In dieser Untersuchung hatten jeden Monat fast 30 % der Probanden Infekte.

BUCKLEY (62) gelang es mit dreiwöchentlicher Gabe von 0,6 ml/kg Ig nicht, eine antibiotikaresistente Pneumonie und weitere Symptome bei einem Patienten mit angeborenem B-Zell-Defekt zu bessern. Erst durch Plasmainfusionen, mit deren Hilfe wesentlich größere Ig-Mengen verabreicht werden können, trat eine Linderung auf.

KOISTINEN (217) beschreibt bei sechs Patienten unter Ig-Behandlung (5 bis 20 ml) in allen Fällen eine Besserung der Infektionssymptomatik.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei individueller Dosierung von i.m. applizierbarem Standard-Ig (als grobe Richtlinie kann die Empfehlung des Medical Research Council

gelten: 0,025 g/kg/Woche, bei fortbestehender Infektion mehr) bei vielen Patienten mit primären B-Zell-Defekten eine Verringerung der Infektionsbereitschaft erreicht werden kann. Bleiben die Symptome trotz Applikation der höchsten noch tolerierten Dosis bestehen, muß auf Alternativen ausgewichen werden (siehe 3.4.). Bei der Verabreichung des Ig sollte man darauf achten, daß das Material an verschiedenen Stellen appliziert wird und - falls die Menge dennoch zu groß ist - in kürzeren zeitlichen Abständen gegeben wird. Nach MILLER (271) ist ein Mindestserumspiegel von 200 mg % aufrechtzuerhalten. Bei einer Halbwertszeit für Ig von drei Wochen muß also bei dreiwöchentlicher Gabe ein initialer Serumspiegel von 400 mg % gewährleistet werden, wenn dieser Minimaltitel aufrechterhalten werden soll.

3.2.5.1.2. Transitorischer Antikörpermangel beim Säugling

Die Antikörperspiegel im Blut von Neugeborenen (NG) haben während des ersten Lebensjahres einen charakteristischen Verlauf: Ab dem siebten Schwangerschaftsmonat finden sich im Serum des Feten relativ hohe Antikörperspiegel, die sich auch noch beim HG nachweisen lassen. Gleich nach der Geburt fallen die Werte auf ein Minimum ab und steigen erst ab dem dritten Lebensmonat wieder allmählich an. Während des gesamten ersten Lebensjahres liegen sie unterhalb des Normbereichs für immunologisch reife Individuen (249). Im Serum von HG finden sich keine Ak der IgM-Klasse, da diese die Plazenta nicht passieren können. Die Eigenproduktion des HG an IgH beginnt in der ersten Woche und erreicht Erwachsenenwerte im 7. bis 12. Lebensmonat (137). Vor dieser Zeit besteht für die Kinder folglich ein absoluter Mangel an 19S-Globulin, der eine vermehrte Neigung zu Infektionen mit gramnegativen Erregern zur Folge hat (137) (vgl. 3.2.5.1.1., Funktion des IgM). Bei Frühgeborenen (FG) ist die Resistenzminderung noch deutlicher ausgeprägt. Der Tiefpunkt der Ak-Spiegel findet sich bei ihnen in der vierten bis zehnten Woche (37).

GITLIN (137) hat Untersuchungen an 52 gesunden Mutter-Kind-Paaren vorgenommen, bei denen er die bakterizide Aktivität des Serums gegen *Sal. typhi* und *E. coli* verglich. Als Testmaterial dienten mütterliches Serum und Blut aus der Nabelschnur. Es ergab sich, daß in den 52 Mutterseren bei 51 nachweisbare Titer gegen Salmonellen (davon $50 \geq 10$ Einheiten) und bei allen ($51 \geq 10$ Einheiten) nachweisbare Titer gegen *E. coli* festgestellt werden konnten. Das kindliche Blut dagegen hatte deutlich geringere bakterizide Eigenschaften: Nur zehn NG hatten nachweisbare Ak-Titer gegen *Sal. typhi* (davon $9 \leq 10$ E) und 21 hatten nachweisbare Antikörpertiter gegen *E. coli* (davon $2 \leq 10$ E). In den Fällen, in denen bei den Kindern bakterizide Aktivität nachgewiesen werden konnte, lag diese um den Faktor 20 bis 300 (*Salmonellen*) bzw. 4 bis 300 (*E. coli*) unter derjenigen der Mutter. Der Autor stellte weiterhin fest, daß die Mütter derjenigen Kinder, deren Serum keinerlei bakterizide Aktivität aufwies, hohe Ak-Titer der 19S-Klasse hatten. Umgekehrt hatten die Mütter der Kinder mit nachweisbarer Aktivität hohe Titer der 7S-Klasse. Dieses Phänomen erklärt sich aus der guten diaplazentaren Übertragung des IgG, die für IgM nicht gilt.

Im Jahre 1960 untersuchte SMITH (390) die Reaktion auf intradermale Typhusvakzineinjektion bei 150 FG und NG; in der Hälfte der Fälle konnten nach einer Woche, bei 80 % der Kinder nach zwei Wochen aktiv gebildete Ak (H-Agglutinine) nachgewiesen werden. Nach experimenteller Besiedlung des Darms von NG mit *E. coli* fand LODINOVA (243) nach 14 Tagen spezifische Ak. Diese Ergebnisse zeigen, daß relativ lange Zeit vergeht, bis eine volle Wirksamkeit gegen bakterielle Erreger durch humorale Ak des Organismus erreicht wird (428).

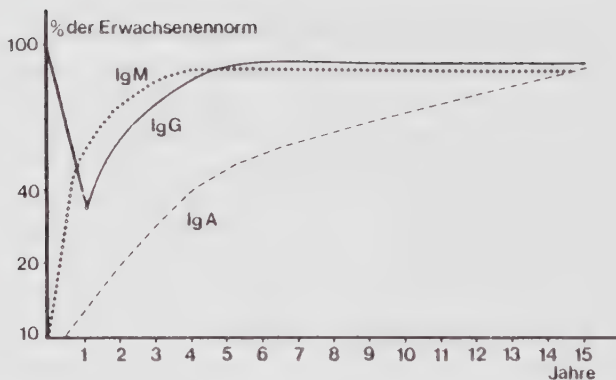


Abb. 1: Mittelwerte der Immunglobuline G, A und M bei gesunden Kindern in % der Erwachsenenorm nach verschiedenen Autoren (438)

Therapie beim transitorischen Antikörpermangel

Die Tatsache, daß NG und insbesondere FG an einer vorübergehenden Resistenzschwäche leiden, wirft die Frage nach der prophylaktischen Verabreichung von Ig-Präparaten auf.

LUNDSTRÖM (249) hat 1960 die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden Studie veröffentlicht: 50 NG und FG waren abwechselnd der Ig-Gruppe oder der Placebo-Gruppe zugeteilt worden. Als Ig-Dosis wurde 1 ml/kg in dreiwöchentlichen Abständen (sofern die Kinder länger als drei Wochen in der Klinik blieben) gewählt. Zur Auswertung wurden Inzidenz und Dauer von Kreuzinfektionen registriert. Dazu zählten Atemwegsinfekte, infektiöse Dyspepsien, Pyodermien, Otitis und Harnwegsinfekte, wenn diese nach dem dritten Tag nach der Aufnahme auftraten. Patienten, die

weniger als vier Tage in der Klinik blieben, stark Mißgebildete und Kinder, die Bluttransfusionen, Antibiotika oder Sulfonamide bekamen, wurden ausgeschlossen. Nach Abschluß der Beobachtungen ließen sich folgende Ergebnisse herausarbeiten: Bis zu vier Wochen nach der Geburt zeigten sich keinerlei Unterschiede, weder in der HG- noch in der FG-Gruppe. Bei Kindern, die älter als vier Wochen waren, konnte allerdings eine deutliche Verringerung der Infektionsinzidenz in der Ig-Gruppe festgestellt werden, die Zahlen waren jedoch nicht statistisch signifikant (27 % der 22 Kinder mit Ig, 54 % der 28 Kinder mit Placebo). Bei der Berechnung der Infektionsdauer in bezug auf die gesamte Hospitalisierungszeit ergaben sich schließlich signifikant bessere Werte für die Ig-Gruppe ($p < 0,01$).

In einer Studie von AHER (6), die ebenfalls randomisiert und doppelblind angelegt war, wurden 237 FG entweder mit Albumin als Placebo oder mit Ig behandelt, die Dosierung des Ig betrug 3 ml/kg Initial und 1,5 ml/kg monatlich als Erhaltungsdosis. Der Beobachtungszeitraum umfaßte jeweils die ersten acht Lebensmonate. Zur Beurteilung des ersten Lebensmonats konnten nur noch 271 Kinder herangezogen werden. Bei ihnen fiel auf, daß aufgrund schwerer Infektionen fünf Todesfälle in der Placebogruppe, aber nur ein Todesfall in der behandelten Gruppe auftrat (dieses Kind starb an einer E. coli-Sepsis). Dieser Unterschied ist mit $p = 0,11$ nicht signifikant. Bis zum Abschluß der Studie blieben insgesamt noch 160 Patienten in Beobachtung. Davon hatten 11,8 % der Ig-Gruppe und 42 % der Placebo-Gruppe Infekte verschiedener Art (signifikant bei $p < 0,001$). Unterscheidet man zwischen leichten Infektionen und solchen, die einen Krankenhausaufenthalt nötig machten, ergibt sich ein besseres Abschneiden der Ig-Gruppe bei den leichten Infektionen (43,5 % bzw. 85,3 %; $p < 0,001$), wohingegen beide Gruppen in fast gleichem Maße von schweren Infektionen betroffen waren. Von den Kindern mit Ig-Prophylaxe hatten 10,9 % mehr als einen Infekt, von den anderen Kindern waren es 55,9 % ($p < 0,001$).

Aus der Zusammenstellung dieser Werte schließen die Autoren folgendes: Die gute Wirkung des Ig bei leichten Infektionen und sein möglicher (nicht statistisch gesicherter)

Vorteil bei schweren Infekten rechtfertigt angesichts der Unannehmlichkeiten und eventuellen Komplikationen bei der Injektion nicht ein Langzeitprogramm vom Muster des hier getesteten. Ob eine geringere Dosis oder größere Intervalle zwischen den Ig-Gaben gleiche Wirkung bei weniger Nebenwirkung zeigen könnten, bleibt dahingestellt. Aus der Tatsache, daß die Mortalität - wenn auch nicht statistisch signifikant - in der Ig-Gruppe niedriger war als bei der Kontrollgruppe, leiten die Autoren eine gewisse Berechtigung zur einmaligen Verabreichung von 3 ml/kg Ig in der ersten Woche bei FG ab.

STEEN (400) verabreichte Standard-Ig (0,5 ml/kg zweiwöchentlich) an zehn FG mit einem Geburtsgewicht von 1 000 bis 2 000 g und verglich sie mit zehn FG derselben Größe, die keine Ig-Injektionen bekamen. In beiden Gruppen zeigten sich im Beobachtungszeitraum von zwei bis vier Monaten zwei schwere Infektionen, vier leichte Infektionen und keine Todesfälle.

DIAMOND (94) testete ebenfalls den prophylaktischen Effekt von Standard-Ig bei der Prävention von FG-Infektionen. 241 FG (500 bis 2 500 g) bekamen zweimal 1 ml Ig, 135 Kinder dienten als Kontrolle. Die Infektionsinzidenz im Alter von sechs Wochen war in beiden Gruppen identisch.

BIRTHOLD (37) beobachtete bei prophylaktischer Verabreichung von 0,5 bis 1 ml/kg Ig an FG vor allem Versager bei Pneumozystis-Pneumonie und Colienteritis, die Ausbreitung von Zimmerninfekten schien sich verhindern zu lassen. NIGGEMEYER (zitiert bei 37) stellte ebenfalls bei FG eine Abnahme von Staphylodermien und abszedierenden Pneumonien fest. Keine Wirkung konnte er bei Interstitiellen Pneumonien und, ebenso wie BERTHOLD (37) und AMER (6), bei E. coli-Infekten verzeichnen.

TAB. VII: Infektionsprophylaxe mit Ig bei FG und NG nach verschiedenen Autoren

			< 4 Wochen alt		> 4 Wochen alt		
	n	Dosis ml/kg	IG	Plazebo	Ig	Plazebo	p
LUND- STRÖM (249)	50 NG + FG	1/3 Wochen	nicht signifikant		Infektionsinzidenz 27 % 54 % Infektionsdauer		- < 0,01
AMER (6)	237 FG	3 initial, 1,5/Monat	1 Todesf. 5 Todesf. nicht signifik.		Infektion 11,8 % 42 % Leichte Infektion 43,5 % 83,3 % Hospitalisierung: mehr als 1 Infekt 10,9 % 55,9 %		< 0,001 < 0,001 < 0,01
STEEN (400)	20 FG	0,5/2 Wo	-		kein Unterschied		
DIA- MOND (94)	376 FG	2x1	-		kein Unterschied		

3.2.5.1.3. Symptomatischer Antikörpermangel

Neben angeborenen Störungen des B-Zell-Systems und dem vorübergehenden frühkindlichen Antikörpermangel existiert eine dritte, zahlenmäßig sehr große Patientengruppe mit verminderten Serumantikörperspiegeln. Bei dieser Gruppe stellt der absolute oder spezifische Ak-Mangel keine eigene Krankheit dar, sondern ist vielmehr Symptom einer anderen Erkrankung oder Schwächung. Er wird deshalb als symptomatischer oder sekundärer Ak-Mangel bezeichnet. Was das B-Zell-System angeht, können zwei grundsätzliche Ursachen für dieses Phänomen unterschieden werden: die verminderte Synthese und der vermehrte Verbrauch oder Verlust (siehe 3.2.3.).

Zur ersten Gruppe gehören Non-Hodgkin-Lymphome (221, 355, 356, 371), bei denen die Ig-Synthese vermindert ist, wobei häufig pathologische Immunglobuline im Serum nachgewiesen werden können. Bestimmte Arten von Viren (Tumoviren: Friend, Gross, Molony, Rauscher) (371) können ebenfalls die Produktion von Ak unterdrücken.

Eine weitere Möglichkeit stellt die Mangelernährung dar, bei der nicht genügend Eiweiß zur Ak-Produktion zur Verfügung steht. Liegt eine katabole Stoffwechsellage vor, wie es bei Patienten mit Malignomen, bei alten Menschen oder auch bei körperlich überanstrengten Sportlern in der Trainings- oder Wettkampfphase (253) vorkommt, steht das Angebot an Protein in einem ungünstigen Verhältnis zum Verbrauch.

Die Tatsache, daß alte Menschen relativ schwächere Abwehrkräfte als jüngere haben, wurde in Untersuchungen von GIERHAKE (135) belegt. Er weist darauf hin, daß, obwohl im Alter des Gesamt-Ig im Serum erhöht ist, dennoch ein Mangel an spezifischen Ak besteht (155, 376). Der Prozentsatz an Wundheilungsstörungen nach bedingt aseptischen Operationen steigt mit höherem Alter signifikant an (134, 460).

Ein in der onkologischen Therapie sehr wichtiger Aspekt betrifft die erhöhte Infektanfälligkeit, die bei Patienten unter Chemotherapie und Strahlenbehandlung beobachtet wird. BLÄKER (43) hat in einer ausführlichen Arbeit belegt, daß die Ig-Produktion in ihrem zeitlichen Ablauf und in ihrer Stärke vor allem durch kontinuierliche Zytostatikagabe beeinflusst wird. Der stärkste Ig-Abfall konnte bei täglicher Purinethol-, Mitomycin- und Natulantherapie beobachtet werden. Methotrexat - in 14-tägigen Abständen gegeben - führte dagegen nur zu einer Verminderung des IgG. Cyclophosphamid besitzt nach den Untersuchungen einen langanhaltenden immunsuppressiven Effekt vor allem auf die IgM-Produktion.

SCHMIDT (362) konnte ebenfalls einen deutlichen IgG- und IgM-Abfall in den ersten vier Therapie Monaten beobachten, als er Patienten mit Hodentumor mit Zytostatika behandelte (Velbe, Cis-Platin, Bleomycin und Holoxan). Den IgM-Abfall allerdings deutet der Autor als mögliches Zeichen der Remission, da Tumorpatienten häufig aus ungeklärter Ursache IgM produzieren.

Die immunsuppressive Wirkung von zytostatisch wirkenden Pharmaka bestätigt auch eine Untersuchung von KORRHUBER (221) an Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie. Nach Vakzination mit Tetanustoxin zeigte sich bei den Patienten mit Polychemotherapie kein Anstieg der spezifischen Ak, während Gesunde und Kinder im Remissionsstadium, die nur eine Erhaltungsdosis bekamen, normale Ak-Titeranstiege zeigten.

Der Einfluß einer Strahlentherapie auf das Immunsystem wurde von einer Freiburger Arbeitsgruppe untersucht (227). Es stellte sich heraus, daß Bestrahlung bei H. Hodgkin einen hochsignifikanten IgM-Abfall und einen signifikanten Abfall von IgG über lange Zeit verursacht.

Schließlich besteht ein pathologischer Immunstatus bei Patienten mit kongenitaler Asplenie oder bei Zustand nach Milzexstirpation. In diesen Fällen liegt eine signifikante IgM-Erniedrigung und meist eine Erhöhung von IgG und IgA vor (415).

Bei traumatischen Geschehen oder Operationen scheinen Ig-Syntheseverminderung und Ig-Verlust Hand in Hand zu gehen. Zur katabolen Stoffwechsellage - der nach GIERHAKKE (135) mit ausreichender parenteraler Ernährung begegnet werden muß - gesellt sich ein lokaler Verlust an den Wundflächen sowie möglicherweise ein gesteigerter Ig-Verbrauch durch als Antigen wirkende Zelltrümmer und Nahtmaterial (95). Ein deutlicher Ig-Abfall nach Operationen (OP) kann bei allen OP-Arten beobachtet werden, es besteht jedoch eine eindeutige Abhängigkeit von der Schwere der OP. GIERHAKKE (135)

verglich Leistenhernien-OP mit Cholezystektomien und Herz-OP in extrakorporaler Zirkulation. Dabei zeigte sich, daß einem nur unbedeutenden Ig-Abfall in der ersten Gruppe eine 20 %ige Ig- Verminderung am zweiten post-OP-Tag in der zweiten Gruppe und eine 40 %ige Verminderung in der dritten Gruppe entgegenstand. Der prä-OP-Immunstatus schien auf das post-OP-Infektionsrisiko keinen Einfluß zu nehmen. Auch FULLER und KEYSER (123) stellten fest, daß eine Korrelation zwischen Ig-Verminderung und Schwere des Traumas besteht (Appendektomie hatte geringere Folgen auf das Immunsystem als Hysterektomie). Eine Untersuchung an 46 gynäkologischen und geburtshilflichen Patientinnen (95), bei denen prä- und post-OP die IgG-, IgA- und IgM-Spiegel gemessen wurden, machte deutlich, daß bis zum dritten post-OP-Tag alle drei Klassen um 26 bis 38 % abfielen. Der IgG-Titer ging am langsamsten, aber auch am meisten zurück, IgM und IgA erreichten bereits am Abend des OP-Tages ihren tiefsten Wert und stiegen dann wie das IgG ab dem vierten post-Op-Tag wieder an. Alter, Diagnose, OP-Art, Intraoperativer Blutverlust, fieberhafter oder -freier post-OP-Verlauf, primäre und sekundäre Wundheilung konnten nicht mit dem Verhalten der Ig-Spiegel korreliert werden. Bezüglich des Alters und der OP-Art stehen somit die Aussagen dieser Untersuchung gegen die Ergebnisse der oben genannten, bei denen eindeutige Beziehungen zwischen Alter bzw. OP-Art und Ig-Verminderung festgestellt worden waren.

Auch bei nicht verminderter Ig-Syntheseleistung des Organismus können Immunmangelzustände auftreten, nämlich in solchen Fällen, in denen der Verbrauch an Ak pathologisch gesteigert ist. Bei schweren chronischen Infekten oder beim Vorliegen eines septischen Krankheitsbildes ist oftmals ein spezifischer Ak stark vermindert, wobei häufig kein deutlicher Abfall des Gesamt-Ig zu verzeichnen ist. In diesen Fällen ist der Körper nicht in der Lage, die Ak-Produktion gegen einen bestimmten Erreger in adäquater Menge zu gewährleisten. Eine laborchemische Bestimmung lediglich des Gesamt-IgG oder -IgM bei diesen Patienten täuscht eine intakte Immunitätslage bei tatsächlich verminderter Resistenz vor. BARANDUN (19) bezeichnet diesen

Zustand deshalb als "larviertes, transitorisches, konsumptives, spezifisches Ak-Mangelsyndrom".

Als letzte Ursache für einen pathologischen Immunstatus als Folge anderer Erkrankungen läßt sich der unspezifische Verlust über Ausscheidungsorgane, Haut oder Wundflächen anführen. Ein solcher Verlust verursacht deutlich nachweisbare Ak-Titerabfälle in allen Ig-Klassen. Im dermatologischen Fachgebiet lassen sich hier zwei Hauptursachen unterscheiden: traumatische Geschehen (vor allem Verbrennungen) und entzündliche Erkrankungen (z.B. exfoliative Dermatitis). ZELLNER (459) erläutert in einer Veröffentlichung, daß die Antigenbeantwortung bei Brandverletzten stark vermindert ist. Versuche, diese Patienten aktiv zu immunisieren, zeigen negative Ergebnisse. IgG und IgM sind in jedem Falle vermindert: IgG unter 400 mg % (untere Normgrenze 800 mg %), IgM ca. 80 mg% (im unteren Normbereich). Im internistischen Bereich werden sekundäre Immunmangelzustände aufgrund unspezifischen Ak-Verlustes vor allem beim nephrotischen Syndrom und bei exsudativen Enteropathien beobachtet.

Tab. VIII: Ursachen für sekundäre Ak-Mangelzustände (135, 253, 362, 371, 415, 459)

SYNTHESE ↓	{	Non-Hodgkin-Lymphome
		Virusinfektionen (Tumoviren)
		Mangelernährung
		Katabole Stoffwechsellaage (Malignome, Alter, Sport etc.)
		Immunsuppressive Therapie
		Strahlentherapie
VERBRAUCH ↑ VERLUST	{	Asplenie (funktionell, anatomisch)
		Operationen, Traumata
		Infekte, Sepsis (larvierter Ak-Mangel)
		Verbrennungen
		Nephrotisches Syndrom
		Enteropathie
		Exfoliative Dermatitis

Therapie beim symptomatischen Antikörpermangel

I.m. applizierbares Standard-Ig ist in zwei doppelblind angelegten Studien zur Untersuchung der Wirkung auf operierte Patienten getestet worden. GIERHAKE (135) behandelte insgesamt 357 über 50jährige Patienten prä-OP mit 3,2 g Standard-Ig, IgA-Konzentrat, IgM-Konzentrat oder Plazebo (entspricht einer Dosis von ca. 0,045 g/kg bei 70 kg Körpergewicht). Die OP beschränkten sich auf den Hagen und das Gallenwegssystem. Die Häufigkeit postoperativer Wundheilungsstörungen lag in allen Gruppen mit ca. 15 % gleich hoch, unabhängig davon, wie die Patienten vorbehandelt worden waren. Der Autor schließt aus dieser Beobachtung, daß die generelle prophylaktische Gabe von Ig vor OP mit hohem Infektionsrisiko nicht gerechtfertigt ist. Dagegen empfiehlt er, dem postoperativen Ig-Abfall durch die Verminderung des Katabolismus entgegenzuwirken, dies soll durch ausreichende parenterale Ernährung gewährleistet werden. Lediglich beim Vorliegen einer bedrohlichen Infektion oder deren Fortschreiten trotz adäquater chirurgischer Behandlung (insbesondere Infektionen mit hoher Letalität wie Peritonitis, perforierte Appendizitis im höheren Alter, Gasbrand) wird die therapeutische Verabreichung von Ig befürwortet. Der prophylaktische Einsatz von Ig ist nach GIERHAKE (135) bei OP mit sehr hoher Letalität vertretbar, wenn infektiöse Komplikationen auf jeden Fall vermieden werden sollen, dann allerdings fordert er eine i.v. Verabreichung in Form von Serumkonserven, die gegenüber normalen Ig-Präparaten größere IgM-Mengen enthalten.

Eine weitere doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie zur Erforschung der Ig-Wirkung bei prä-OP-Verabreichung wurde von DURIEZ (101) am 104 Kindern durchgeführt. Vier Tage vor dem Eingriff bekam jedes Kind der Ig-Gruppe 0,6 ml/kg Ig in zwei Injektionen (Injektionsabstand 12 Stunden). Ig-Gruppe und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht wesentlich in der Altersverteilung und der Dauer des Eingriffs. Bei acht Kindern der Plazebogruppe und bei drei Kindern der Ig-Gruppe mußte der OP-Termin wegen bestehender Infektionen verschoben werden, diese Zahlen sind nicht signifikant. Eindeutigere Ergebnisse zeigten sich aber bei der

Auswertung der fieberhaften post-OP-Zustände: drei behandelte und zehn Kontrollpatienten wurden unter dieser Diagnose registriert. Die Differenz ist statistisch signifikant.

Tab. IX: Studien zur präoperativen Ig-Verabreichung

Autor	Patienten	Dosierung	OP	Ig	Plazebo
GIERHAKE (135)	357 50 J.	3,2 g (=0,045 g/kg bei 70 kg KG)	Hagen Gallen- wege	Wundheilungs- störungen 15 %	15 %
DURJEZ (101)	104 Kinder	0,6 ml/kg (=0,096 g/kg 4 Tage prä-OP)		OP-Termin wegen Infekt verschoben 3	8 nicht signifik. fieberhafte post-OP-Zustände 3
					10 t=2,18

Zur Therapie der erhöhten Infektanfälligkeit nach Verbrennungen liegen unterschiedliche Beobachtungen vor: KEFALIDES (203) gelang es, die Mortalitätsrate bei Kindern mit 10 bis 30 %igen Verbrennungen mit Plasma- oder Standard-Ig (dreimal 1 ml/kg) von 40 auf 20 % zu senken. STONE (414) dagegen konnte mit 0,4 ml/kg in dreitägigen Abständen bei 60 Brandverletzten keinen positiven Effekt im Vergleich zu 40 Kontrollpatienten verzeichnen.

Tab. X: Studien zur Ig-Verabreichung bei Brandverletzten

Autor	n	Dosierung	Ig-Gruppe	Kontrollgruppe
KEFALIDES (203)	?	1 ml/kg dreimal	Mortalität 20 %	40 %
STONE (414)	100	0,4 ml/kg dreitägig	kein Effekt	

Über die Wirkung von i.m. verabreichbarem humaner Ig bei Sportlern in Training und bei olympischen Wettkämpfen berichtet MAIERSKI (253): 25 Sportler bekamen Ig in ein oder zwei Portionen mit oder ohne Auffrischung. Als Kontrolle dienten zehn Unbehandelte. Von den 25 behandelten Probanden erkrankte einer zwei Tage nach der ersten von zwei Applikationen an einem Infekt der oberen Luftwege (zu diesem Zeitpunkt wahrscheinlich noch keine ausreichende Resorption des Ig). In der Kontrollgruppe erkrankten von zehn Sportlern vier an Otitis media, Darminfektion und Infektionen der oberen Luftwege. Bei einer anderen Gelegenheit überstanden neun Fechter, die Ig erhalten hatten, die Trainings- und Wettkampfphase ohne Infekt, hier war keine Kontrollgruppe mitgeführt worden. MAIERSKI empfiehlt daher die prophylaktische Verabreichung von 5 ml (bis 55 kg) bis 10 ml (über 55 kg) Ig einmalig zwei bis drei Wochen vor dem Wettkampf oder zweimalig acht Wochen vor dem Wettkampf mit Auffrischung nach drei bis fünf Wochen.

3.2.5.2. Prophylaxe und Therapie von Infektionen ohne nachgewiesenen Antikörpermangel

Die prophylaktische oder therapeutische Anwendung von Ig-Präparaten ist in medizinischen Kreisen für viele Indikationen sehr umstritten und bedarf grundsätzlicher kritischer Betrachtung. So ist es im allgemeinen nur dann sinnvoll Ig zu verabreichen, wenn tatsächlich ein Mangel am benötigten spezifischen Ak vorliegt. BARANDUN (19, 21) fordert drei Punkte, die für den Entschluß zur Ig-Gabe ausschlaggebend sein sollen:

- Nachweis des Erregers
- Nachweis, daß keine spezifischen Ak im Serum des Patienten vorhanden sind (Untersuchung des Gesamt-Ig nicht sinnvoll)
- Nachweis der benötigten Ak im Präparat

Nur wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, wird die Ig-Prophylaxe oder -Therapie befürwortet. In vielen Fällen freilich werden diese Bestimmungen nicht durchgeführt und Ig versuchsweise oder empirisch verabreicht. Bei den im folgenden aufgeführten Untersuchungen wurden entweder die Ak-Titer nicht kontrolliert oder Ig wurde bei normalen Serum-Ak-Spiegeln angewendet.

3.2.5.2.1. Verschiedene bakterielle Infektionen

Über die Wirkung von therapeutisch verabreichtem Ig bei Osteomyelitis liegt eine Arbeit von SCHONHOLZ (368) vor. 19 Patienten, die seit 2 bis 22 Monaten an therapieresistenter Osteomyelitis litten, wurden über 4 bis 16 Wochen mit 0,2 ml/kg/Woche in drei Dosen eines 16 %igen Ig-Präparates behandelt. Die Therapie erfolgte synchron mit der Verabreichung von Chloramphenicol (bei 17 Patienten) bzw. Novoblocin (bei zwei Patienten). Keiner der Erkrankten hatte bei der laborchemischen Untersuchung pathologisch veränderte Ak-Spiegel. Der bakteriologische Befund ergab hämolytischen Staphylococcus aureus (bei 16 Patienten), Proteus, E. coli und Paracolobactrum aerogenes teils in Reinform, teils kom-

biniert. Nach Abschluß der nicht randomisierten und unkontrollierten Studie zeigte sich folgendes Ergebnis: zehn Patienten schnitten "sehr gut" ab (prompter Abfall des Drainageflusses, der Schmerzen, der Rötung und anderer Infektionszeichen mit trockener Heilung der Wunde und des Knochens), zwei Patienten wurden als "gut" klassifiziert (Ergebnisse wie bei der ersten Gruppe, aber leichter vorübergehender Drainagefluß nach Therapieende mit spontaner Rückbildung oder Ansprechen auf eine zweite Therapie), zwei Patienten zeigten nur ein "mäßiges Ergebnis" (initiale Verminderung des Drainageflusses und der Entzündungszeichen, Heilung der Weichteile, aber Persistenz eines leichten Drainageflusses und der knöchernen Infektion, insgesamt leichte Besserung), ein "schlechtes Ergebnis" schließlich mußte bei den verbleibenden fünf Patienten festgestellt werden, die keinerlei Besserung des Zustandes aufwiesen, oder aber nach initialer Besserung einen Rückfall erlitten. Die Patienten, bei denen positive Ergebnisse verzeichnet werden konnten, brauchten 10 bis 21 Tage bis zur Manifestation der Symptomlinderung. Insgesamt profitierten fast 75 % der Erkrankten von der Therapie. Die Untersucher stellten fest, daß bei diesen Patienten die Erreger gegen die gleichzeitig verabreichten Antibiotika sensibel waren. Dagegen hatten drei der fünf Patienten mit "schlechtem Ergebnis" Wunderreger, die Antibiotikaresistenz aufwiesen, bei vier bestanden große Knochensequester. Bei der Beurteilung der Ergebnisse muß der kurze Beobachtungszeitraum und die weder randomisiert-kontrollierte noch blinde Durchführung des Versuchs im Auge behalten werden.

WAISBREN (446) untersuchte ebenfalls die Wirkung von Ig bei Patienten ohne Hypogammaglobulinämie, die an verschiedenen bakteriellen Infekten erkrankt waren. In allen Fällen waren mit Antibiotika allein keine befriedigenden Ergebnisse erzielt worden. Die 46 Patienten wurden mit 10 bis 20 ml Ig bis zu dreimal pro Woche behandelt, ohne daß systemische Nebenwirkungen auftraten. Aus ethischen Gründen wurde während des Versuchs nicht auf die Weiterführung der Antibiotikabehandlung verzichtet. Die Auswertung der Resultate ergab folgende Zusammenhänge:

Tab. XI: Ergebnisse einer Studie von WAISBREN zur Ig-Wirkung bei Patienten mit bakteriellen Infektionen ohne Ak-Mangel (446)

Diagnose	n	Ergebnis
Sepsis	5	Heilung
Staphylokokken-Enteritis	2	Heilung
"	1	verstorben
Sept. Thrombophlebitis	1	Heilung
Wundinfektion	2	Heilung
"	1	Besserung
Staphylokokkenbakteriämie	1	Heilung
"	2	verstorben
Endocarditis (Staphylokokken)	1	Heilung
" (Pseudomonas)	1	verstorben
Infektion bei Agranulozytose (nach Chlorpromazin)	2	Heilung
Staphylokokkenpneumonie	2	Heilung
Pneumokokkenmeningitis	2	Heilung
Akute/chron. Osteomyelitis	8	zufriedenstellend
Salmonellenträger	3	kein Effekt
Sept. Ulcera (Angiopathie)	6	kein Effekt
Chron. Sinusitis	1	kein Effekt

Der Autor selbst ist der Meinung, daß in gewissen Fällen von der zusätzlichen Ig-Therapie zur Antibiotikabehandlung mehr zu erwarten ist als von der Antibiotikatherapie allein: Einzelfälle belegen diesen Effekt. Auch bei der vorliegenden Untersuchung muß angemerkt werden, daß heterogenes Krankengut und fehlende Kontrolle die Beurteilung erschweren.

Die Wirkung von Standard-Ig bei rezidivierenden Harnwegsinfekten wurde von PLASSMANN (324) an 85 Patienten getestet, bei denen die bisherige Behandlung erfolglos war. Erwachsene und Kinder über zehn Jahre erhielten initial 10 ml, nach vier Wochen 5 ml und nach weiteren vier Wochen noch einmal 5 ml. Kinder bis zehn Jahre wurden in den gleichen Zeitintervallen mit anfänglich 5 ml und folgend je 2 ml behandelt. 42 der Patienten wurden am Beginn der Ig-Therapie zusätzlich mit antibakteriellen Chemotherapeutika therapiert. Bei 13 Patienten wurde ein Ig-Status erstellt, da eine Verminderung der humoralen Immunität bei chronischen Harnwegsinfekten dis-

kutiert wird. Ein Hinweis auf eine grundsätzliche quantitative Erniedrigung einzelner Ig-Klassen fand sich dabei nicht. Ein sehr guter Erfolg wurde bei 30 Patienten (66,6 %) mit Pyelonephritis und bei 32 Patienten (72,2 %) mit übrigen Harnwegsinfekten gefunden. Befriedigend war der Erfolg entsprechend bei elf (24,4 %) und neun (20,4 %) Patienten. Hier kam es unter der Behandlung zu einem Rezidiv, das jedoch leichter und kürzer verlief als sonst üblich. Vier (8,8 %) bzw. drei (6,8 %) der Patienten waren als Therapieversager anzusehen. Die Beobachtungszeit betrug über ein Jahr. Die Patienten, die zusätzlich eine antibakterielle Chemotherapie bekommen hatten, zeigten die gleichen Behandlungsergebnisse wie Patienten mit Ig-Monotherapie.

Tab. XII: Ergebnisse der Ig-Therapie bei rezidivierenden Harnwegsinfekten nach PLASSMANN (326)

Altersgruppe/ Jahre	Pyelonephritis n=45			übrige Harnwegsinfekte n=44		
	++	+	Ø	++	+	Ø
1-10	3	1		9		
11-20	1			2	1	1
21-30	3		3	5	3	
31-40	6	3		6	2	
41-50	6	2		2	2	
50	11	5	1	8	1	2
Gesamt	30 (66,6%)	11 (24,4%)	4 (8,8%)	32 (72,7%)	9 (20,4%)	3 (6,8%)

++ = sehr gut, ohne Rezidive;

+ = befriedigend, leichtes Rezidiv;

Ø = ohne Erfolg

3.2.5.2.2. Infektionen des Respirationstraktes

Infektionen des Respirationstraktes gehören zu den häufigsten Erkrankungen, die der Allgemeinarzt in der Praxis zu sehen bekommt. Die Morbiditätsziffer pro Jahr wird für die Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland mit 300 Mio. angegeben. In der Kinderpraxis stehen virale Infekte der Luftwege mit 30 bis 40 % des Krankenquotes an erster Stelle (322).

In einer großangelegten Feldstudie wurden insgesamt 335 Patienten mit rezidivierenden Atemwegsinfekten initial mit 5 ml, dann zweimal mit 4 ml in vierwöchentlichem Abstand eines 16 %igen Ig-Präparates zur i.m.-Anwendung behandelt.

Im Rahmen dieser Studie verabreichte SCHÄFER (353) das Präparat 12 Jungen und acht Mädchen im Alter von ein bis 12 Jahren, die an schweren chronisch-rezidivierenden Atemwegs-erkrankungen seit ein bis drei Jahren litten. Nach einem Jahr waren 15 % völlig rezidivfrei, 35 % hatten wenige Rezidive mit leichten Verläufen, bei weiteren 15 % war eine leichte Besserung zu verzeichnen und bei den verbleibenden 35 % keinerlei Wirkung. Die Beurteilung nach einem halben Jahr zeigte etwas günstigere Zahlen: 20 % rezidivfrei, 35 % wenige Rezidive, leichte Verläufe, 15 % leichte Besserung, 30 % keine Wirkung.

GRAML (141) behandelte 23 Erwachsene im Alter von 30 bis 86 Jahren, die seit einem halben Jahr bis 30 Jahren an chronisch-rezidivierenden Atemwegsinfekten litten, mit 10 ml Ig initial, gefolgt von zweimal 5 ml in vierwöchentlichem Abstand. Bei 91,1 % der Patienten traten im Beobachtungszeitraum von zehn Monaten keine Rezidive auf. Bei den Fällen mit Emphysebronchitis ließ sich sogar eine Erfolgsquote von 91,6 % verzeichnen. Die Ak-Serum-Spiegel der Patienten lagen meist im Normbereich. Zehn Fälle mit Emphysebronchitis, chronischen Nasennebenhöhlenaffektionen und Asthma bronchiale hatten erniedrigte IgA-Spiegel.

PLASSHANN (322) verabreichte das Ig-Präparat im Rahmen derselben Studie 117 Patienten mit Bronchitis, Sinusitis, Angina und Tonsillitis, von denen die Hälfte erniedrigte Serum-Ig-Spiegel hatte. Die Dosierung war die gleiche wie bei GRAHL. 72,65 % der Behandelten blieben über mindestens drei Monate, meist über sechs Monate, rezidivfrei, 18,80 % hatten leichte Rezidive, beim Rest der Patienten (8,55 %) blieb der Erfolg aus. Betrachtet man die Fälle mit chronisch rezidivierenden Bronchitiden gesondert, ergeben sich ähnliche Ergebnisse: 75,86 % rezidivfrei, 19,54 % leichte Rezidive, 4,6 % ohne Erfolg.

Eine vorläufige Zusammenfassung aller Ergebnisse der Feldstudie, einschließlich der oben angeführten, ergibt für die insgesamt 335 Patienten bei einem Beobachtungszeitraum von mindestens sechs Monaten folgende Ergebnisse (451): bei 71,34 % der Patienten war die Therapie voll erfolgreich, es traten keine Rezidive auf, weitere 17,61 % hatten nur leichte Rückfälle. Von den Fällen mit Bronchitiden blieben 70,84 % ohne Rezidiv und 18,81 % hatten leichte Verläufe. Die endgültige Beurteilung von 502 mit Ig Behandelten zeigt in 68,52 % (67,61 % bei rezidivierender Bronchitis) Rezidivfreiheit und in 21,11 % (22,38 % rezidivierende Bronchitis) befriedigende Ergebnisse (323).

Diese Zahlen deuten darauf hin, daß die therapeutische Anwendung von i.m. applizierbarem Ig in der angegebenen Dosierung (Kinder unter zehn Jahre: initial 5 ml, dann zweimal 4 ml in vierwöchentlichem Abstand, Erwachsene: initial 10 ml, dann zweimal 5 ml in vierwöchentlichem Abstand) bei chronisch rezidivierenden Erkrankungen der Atemwege zu einer Reduzierung und Verminderung der Schwere von Rezidiven führen kann. Wie bei den meisten Studien dieser Größenordnung konnte keine Kontrollgruppe mitgeführt werden. Ein Großteil der behandelten Patienten hatte - sofern daraufhin untersucht - normale Ak-Spiegel im Serum. Die Wirkung der Therapie bei diesen Patienten führt PLASSHANN (322, 323) auf deren Unfähigkeit zurück, bei normalen Ig- Serum-Spiegeln eine adäquate Reaktion auf antigene Reize zu zeigen.

Tab. XIII: Ergebnisse einer Feldstudie zur Ig-Wirkung bei chronisch rezidivierenden Atemwegserkrankungen

Autor	n	Dosierung ml/kg	Rezidiv- frei %	Besserung %	kein Effekt %
SCHÄFER (353)	20 Kinder	5-4-4	15	50	35
GRAHL (141)	23 Erw.	10-5-5	91,1		
PLASSHAU (322)	117	10-5-5	72,65	18,80	8,55
INGSIG. (323)	502	5-2-2 K. 10-5-5 Erw.	68,52	21,11	10,35

3.2.5.2.3. Virale Infektionen

Der Einsatz von Ig zur Prophylaxe und Therapie von viralen Erkrankungen ist insofern von besonderem Interesse, als gegen diese Erreger keine anderen wirksamen Therapeutika bekannt sind. Die Verabreichung von Antibiotika bei viralen Infekten kann allenfalls eine bakterielle Superinfektion verhindern. Eine Wirkung im Sinne der Infektionsabwehr zeigen in erster Linie virusneutralisierende und anti-exotoxische Ak. In der IgG-Klasse - die in den üblichen Ig-Standard-Präparaten angereichert ist - finden sich zahlreiche Ak, von denen man theoretisch eine gute Wirkung bei viralen Infekten erwarten kann (Zusammenstellung bei 116). Entscheidend ist, daß diese Ak schon vor oder unmittelbar nach der Inokulation des Erregers, spätestens aber beim Einsetzen der Virämie bzw. Toxikämie in Blut und Lymphe in ausreichender Konzentration vorhanden sein müssen (29, 171). Viren und Toxine, die ihre Wirtszelle bereits erreicht haben, sind in der Regel der Einwirkung der Ak entzogen. Nach Ablauf der Inkubationszeit zugeführte hohe Ig-Dosen können bestenfalls eine weitere Ausbreitung und extrazelluläre Propagation des schädlichen Agens verhindern (29). Bei zahlreichen Viruserkrankungen wurden sowohl das Ig-

Standard-Präparat als auch Hyperimmunglobulinpräparate mit Anreicherung spezifischer Ak getestet. Auf die letzteren soll hier nicht näher eingegangen werden (siehe 3.4.1.2.).

3.2.5.2.3.1. Hepatitis A

Prophylaxe

Ebenso wie bei Masern ist auch bezüglich der Hepatitis epidemica der Durchseuchungsgrad in der Bevölkerung relativ hoch, d.h. daß auch durch ein Standard-Ig-Präparat ohne Anreicherung spezieller Ak ein ausreichender Schutz möglich ist. Laborchemische Untersuchungen haben für normale Ig-Präparate einen Anti-HAV-Titer (RIA) von 1:1 000 bis 1:2 300 ergeben (121, 176).

Schon 1945 hat STOKES (413) herausgefunden, daß Standard-Ig-Verabreichung vor dem Kontakt mit dem Virus oder spätestens zwei Wochen danach das klinische Auftreten einer Hepatitis verhindern kann. Dennoch ist aber durch die Ausbildung einer klinisch inapparenten Infektion die Entwicklung einer bleibenden Immunität möglich. Im gleichen Jahr gelang es GELLIS (129) bei einem Hepatitis-A-Ausbruch in Armee-Einheiten durch die Verabreichung von 0,12 ml/kg Ig eine ikterische Erkrankung zu verhindern. Die passive Immunität nach der Injektion dauert nach GELLIS sechs bis acht Wochen. Zahlreiche spätere Untersuchungen haben die Wirksamkeit von Standard-Ig bei Hepatitis A-Exposition erhärtet (siehe Tab. XIV).

Vorschläge, die die Dosierung des Standard-Ig betreffen, sind äußerst uneinheitlich. Die untere noch wirksame Grenze wurde bisher noch nicht experimentell festgelegt. Neuere Veröffentlichungen geben relativ niedrige Dosierungen von 0,02 bis 0,04 ml/kg als Empfehlung bei Kontakt mit infizierten Personen an (248, 405, 407).

Tab. XIV: Häufigkeit von Hepatitis A-Erkrankungen nach Standard-Ig-Prophylaxe
nach verschiedenen Autoren

Autor	Exposition	Dosierung ml/kg	Ig-Gruppe n	erkrankt %	Kontrollgr. n	erkrankt %	Bemerkungen
KLUGE (210)	Soldaten	0,04	9 828	0,1	11 373	1,14	Schutz: 5 Mon. spätestens 5-7 d vor Ikt.
BROOKS (210)	Familie	0,2	33 E, 22 K	1 E	63 E, 51 K	18 K	
STOKES (210)	exp. Infekt.	0,06	50	22	-	-	
SCHUBERT (210)	-	5-8 ml	100	5	?	22	
GOLBA (210)	Kinder	0,03	6 429	0,7	1 854	7,1	innerhalb 6 d nach Expos.
SCHOLLMAYER (210)	Epidemie in K-Heim	0,1-0,2	62	0*	-	-	
LILIENFELD (239)	-	-	71	1,4	228	8,8	
HSIA (181)	Familie	0,02	58 K, 38 E	1 K	40 K, 55 E	11K, 2E	
ASHLEY (11)	Familie	-	-	0,6	-	15,2	
WARD (448)	-	0,01	1 000	19,5	1 000	7,4	

* bei 18 leichte Transaminasenerhöhungen

Indikation

Bezüglich der Indikationen zur prophylaktischen Ig-Verabreichung sind sich die meisten Autoren einig (29, 101, 248, 405, 407). Bei engem Kontakt mit Erkrankten, vor allem in Wohngemeinschaften wie Familien, Heime, Kasernen, Anstalten, wird eine Ig-Prophylaxe empfohlen, da hier eine fäkal-orale Infektion möglich ist. Beim Auftreten eines Hepatitis A-Falles in offenen Gemeinschaften wie z.B. Schulen, Betrieben etc., ist eine allgemeine Prophylaxe nicht angezeigt. Besonders gefährdete Personen (Krankenhauspersonal auf Stationen mit Hepatitis A, Laborpersonal, das mit infektiösem Material arbeitet, Kleinkinder, Schwangere, Patienten mit Leberschäden oder konsumierenden Erkrankungen) dagegen sollten bei Kontakt mit Erkrankten so früh wie möglich Ig erhalten. Ist eine Kontamination mit HAV gesichert (Trinkwasser, Lebensmittel), sollte Ig binnen 24 Stunden verabreicht werden (407). Schließlich empfiehlt sich eine prophylaktische Ig-Gabe bei Reisen in südliche, subtropische und tropische Länder mit schlechten hygienischen Verhältnissen. Eine Dosis von 0,02 bis 0,12 ml/kg, die nach drei bis fünf Monaten wiederholt werden sollte, ist in diesen Fällen ausreichend.

3.2.5.2.3.2. Hepatitis B

Im Falle der Hepatitis B besteht bezüglich der Wirkung von Standard-Ig wesentlich weniger Klarheit als bei der infektiösen Hepatitis. Der Gehalt an Anti-HBs-Ak in normalen Ig-Präparaten beträgt 1:500 bis 1:800 (RIA) (176, 233). Nach PRINCE (328) können hier allerdings große Schwankungen je nach geographischer und sozio-ökonomischer Herkunft der Spender bestehen. Im Mittel liegen die Anti-HBs-Titer heute höher als früher (176), so daß gegenüber den Voraussetzungen, die bei älteren Studien herrschten, jetzt günstigere Ergebnisse zu erwarten wären. Präparate mit speziell angereichertem Anti-HBs-Ak-Gehalt, die nach PRINCE (328) eine 100 000fach höhere Anti-HB-Wirkung haben als Standard-Ig, sind nach den bisherigen Untersuchungen wahrscheinlich wirksam. So beobachtete KRUGHANII (228) bei zehn Kindern,

die vier Stunden nach experimenteller HB-Exposition mit Hyper-Ig behandelt wurden, daß in sechs Fällen völliger Schutz bestand, ein Kind eine vorübergehende Infektion hatte und nur drei Probanden eine klassische HB-Infektion entwickelten. Im Gegensatz dazu erkrankten alle elf Kinder, die nach der Exposition kein Ig erhalten hatten.

Präexpositionelle Ig-Prophylaxe

Zur Wirkung von präexpositionell verabreichtem normalem Ig bei erhöhtem HB-Infektionsrisiko liegt eine Arbeit von SZMONESS (416) vor: Er verglich 44 Kinder, die Hyper-Ig (Anti-HBs-Titer 1:262 144 im passiven Hämagglutinationstest) in viermonatlichen Intervallen bekamen, mit 37 anderen Kindern, die Standard-Ig (Anti-HBs 1:16 im H.A.) in gleicher Dosierung erhielten. Als Kontrollgruppe dienten 52 Unbehandelte, die ebenso wie die anderen Kinder in Heime für geistig Behinderte aufgenommen worden waren. In solchen Heimen ist die HB-Inzidenz besonders hoch. Binnen zwei Jahren nach Aufnahme entwickeln sich 10 bis 15 % der Kinder zu chronischen HBs-Ag-Trägern. Während des Beobachtungszeitraumes von ein bis zwei Jahren konnte bei 13,6 % der Hyper-Ig-Gruppe und bei 8 % der Standard-Ig-Gruppe eine anikterische oder klinisch inapparente HB-Infektion verzeichnet werden. In der Kontrollgruppe erkrankten dagegen 25 %. Keines der behandelten Kinder war am Ende der Beobachtungszeit zum chronischen Ag-Träger geworden. Bei den unbehandelten Kindern waren es aber immerhin 13,5 %. Der Autor schließt aus diesen Beobachtungen, daß offensichtlich durch Verabreichung von Hyper-Ig oder Standard-Ig das Auftreten eines persistierenden Ag-Träger-Status verhindert werden kann. Auch die Inzidenz einer transienten Antigenämie sowie einer anikterischen HB (erhöhte Laborwerte) scheint günstig beeinflußt zu werden, wenn die Ergebnisse auch nicht statistisch signifikant sind. In Anbetracht der relativ kleinen Fallzahl und der kurzen Beobachtungsdauer kann nur eine vorsichtige Beurteilung möglich sein. JWARSON (190) konnte in einer Studie über die Wirkung von Hyper-Ig, Standard-Ig und Placebo bei Krankenhauspersonal ebenfalls

einen überlegenen Effekt der Ig-Präparate zeigen. DELONS (90) konnte bei Dialysepatienten die HB-Infektionsinzidenz mit 9 bis 17 HB-Hyper-Ig-Behandlungen von 77 % auf 0 % senken.

Alle anderen Untersuchungen zu diesem Thema beinhalten lediglich Vergleiche zwischen Hyper-Ig und Standard-Ig ohne Kontrollgruppe. Eine umfassende Studie von PRINCE (327) an Dialysepersonal und -patienten, an die zweimalig präexpositionell Hyper-Ig oder Standard-Ig verabreicht wurde, macht deutlich, daß nach einem anfänglich positiverem Abschneiden des Hyper-Ig im Endeffekt nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen Hyper-Ig und Standard-Ig mehr ausgemacht werden konnte, in der Gruppe mit Hyper-Ig waren eine Reihe von Spätfällen aufgetreten. Eine andere Beobachtung an Dialysepatienten (92) kommt zu dem Ergebnis, daß Hyper-Ig dem Standard-Ig in der HB verhütenden Wirkung signifikant überlegen ist. Bei dieser Studie wurde Standard-Ig ohne nachweisbaren Anti-HBs-Gehalt verwendet.

Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse müssen englische Untersuchungen über die Erfolgsaussichten hygienischer Maßnahmen zur Prophylaxe der HB in Dialyseeinheiten berücksichtigt werden. Es konnte nämlich gezeigt werden, daß durch konsequente hygienische Maßnahmen eine gleichermaßen effektive Reduktion der HB-Inzidenz in Dialysestationen wie durch Hyper-Ig zu erreichen ist (10) (siehe Tab. XV).

Postexpositionelle Ig-Prophylaxe

Zur postexpositionellen HB-Prophylaxe mit Hyper- und Standard-Ig-Präparaten liegen vier kontrollierte Studien vor.

GRADY (140) untersuchte 435 anti-HBs-negative Krankenhausmitarbeiter, die durch eine akzidentelle Nadelstichverletzung mit HBs-Ag-haltigem Blut in Berührung gekommen waren. Alternierend wurde Ihnen Hyper- und Standard-Ig postexpositionell verabreicht. Nach einem Beobachtungszeitraum von vier Monaten schien die Gruppe, die Hyper-Ig erhalten hatte, eine geringere Erkrankungshäufigkeit aufzuweisen. Nach wei-

Tab. XV: Präexpositionelle HB-Prophylaxe mit Hyper- und Standard-Ig
nach verschiedenen Autoren

Autor	Zielgruppe	n	Beobachtungs- zeitraum	Zahl der Injektionen	klin. apparente HB % (klin. inapparente HB %)		
					Hyper	Standard	Kontrolle
SZMUNESS (416)	Heim für geist. Behinderte	133	1 1/2-2J.	3- 6	(13,6)	(8)	(25)
DESMYTER (92)	Dialysepat.	29	16 Mon.	2	13,3 (13,3)	42,9 ⁺ (71,4)	-
IWARSON (190)	Krankenhaus- personal	235	28 Mon.	2	1,7 (6,9)	3,8 (13,5)	10,4
PRINCE (327)	Dialysepat.	284	12 Mon.	2	13,6 (21,7)	16,1 (27,4)	-
PRINCE (327)	Dialysepersonal	282	12 Mon.	2	6,0 (8,2)	12,3 (13,6)	-
DELONS (90)	Dialysepat.	19/28	14-30 Mon.	9-17	0,0 (0,0)	-	77,0 (77,0)

* Standard-Ig ohne nachweisbaren Anti-HBs-Gehalt

teren fünf Monaten jedoch waren in dieser Gruppe mehrere Spätfälle aufgetreten, so daß kein signifikanter Unterschied mehr bestand. Einer HB-Inzidenz von 9,2 % in der Hyper-Ig-Gruppe stand eine Häufigkeit von 10,3 % bei den mit Standard-Ig Behandelten gegenüber. Die Verabreichung von hochtitrigem Ig verursacht nach diesen Ergebnissen im Vergleich zu Standard-Ig also lediglich einen Aufschub der Erkrankung ohne ihre Inzidenz zu senken. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Präparaten ergaben sich allerdings bei Verabreichung innerhalb von 48 Stunden nach Exposition: Hier war die Hyper-Ig-Gruppe mit 2,7 % der Standard-Ig-Gruppe mit 4,7 % überlegen ($p < 0,12$).

Eine ähnliche Studie an durch Hadelstich gefährdeten Personen wurde von SEEF (380) durchgeführt. Bei dieser Untersuchung fand sich in der Hyper-Ig-Gruppe eine ikterische HB in 1,4 % der Fälle, in der Standard-Ig-Gruppe dagegen in 5,9 %. Das Auftreten einer klinisch inapparenten Infektion mit Entwicklung einer passiv-aktiven Immunität betrug 5,6 % bzw. 20,7 %. Das heißt, daß bei einem höheren Prozentsatz an Immunitätsbildung ohne klinische Erkrankung in der Standard-Ig-Gruppe auch eine größere Anzahl klinisch apparter Infektionen in Kauf genommen werden mußte.

Zur Untersuchung der Frage nach Ig-Wirkung bei HB-Infektion unter Sexualpartnern wurden von REDECKER (331) 40 Anti-HBs-Negative, deren Partner an HB erkrankt waren, mit Hyper-Ig oder Standard-Ig behandelt. Es stellt sich eine klare Überlegenheit des hochtitrigen Präparates gegenüber dem Normal-Ig heraus.

BEASLEY (34) testete den Effekt von Ig bei Neugeborenen chronisch-HBs-Ag tragender Mütter. Die Kinder bekamen einmalig binnen sieben Tagen post partum Hyper-Ig oder Normal-Ig ohne anti-HBs-Ak. Als Kontrolle diente eine unbehandelte Gruppe. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Infektionshäufigkeit feststellen. Der Infektionsverlauf allerdings war in der Hyper-Ig-Gruppe günstiger. Bei rechtzeitiger Gabe der Präparate innerhalb von 48 Stunden post

partum konnte der Prozentsatz der Kinder mit Entwicklung eines chronischen HBs-Ag-Träger-Status signifikant vermindert werden (siehe Tab. XVI).

3.2.5.2.3.3. Post-Transfusions-Hepatitis

Das Risiko nach Blut- oder Plasmatransfusionen an Hepatitis zu erkranken, ist mit einer Häufigkeit von 15 Infektionen pro 1 000 Bluteinheiten sehr hoch (275). Tritt nach Transfusion eine Infektion auf, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß es sich um eine HB handelt, relativ gering. In 70 bis 80 % der Fälle liegt eine Infektion mit einem (oder verschiedenen) bis heute noch nicht identifiziertem Erreger(n) vor (407). Diese Art der posttransfusionellen Hepatitis wird deshalb Non-A-Non-B-Hepatitis (NANB-Hep.), C-Hepatitis oder einfach Posttransfusions-Hepatitis genannt.

Schon im Jahre 1945 wurden erste Versuche unternommen, bei polytransfundierten Patienten in einem Armeekrankenhaus das Auftreten der NANB-Hep. durch Verabreichung von Standard-Ig zu verhindern (151). 384 Soldaten bekamen je 10 ml des Ig-Präparates. 1,3 % entwickelten eine Hepatitis mit im allgemeinen leichten Verläufen. Von den 384 Patienten der nicht mit Ig behandelten Kontrollgruppe erkrankten 8,9 %,

Zwei Jahre später wurde von DUNCAN (98) ein ähnlicher Versuch unternommen. Er konnte bei 2 406 mit Standard-Ig Behandelten keine verminderte Erkrankungshäufigkeit feststellen (1,2 % in der Ig-Gruppe, 0,9 % in der Kontrollgruppe). Lediglich der Zeitpunkt der Erstsymptome war im Mittel um 18 Tage verzögert.

MIRICK (274) beobachtete bei drei Patientengruppen (erste Gruppe: dreimal 10 ml Ig vor, nach, ein Monat nach Transfusion; zweite Gruppe: zweimal 10 ml Ig vor und nach Transfusion; dritte Gruppe: kein Ig), die Blut oder Plasma erhalten hatten, einen deutlich günstigen Effekt bei zwei- und dreimaliger Ig-Verabreichung auf die Entwicklung ikterischer

Tab. XVI: Postexpositionelle HB-Prophylaxe mit Hyper- und Standard-Ig
nach verschiedenen Autoren

Autor	Zielgruppe	n	Beobachtungs- zeitraum	Zahl der Injektionen	klin. apparente (klin. inapparente Hyper Standard	HB % apparente HB %) Standard kontr.
GRADY (140)	akzident. Nadelstich	435	9 Mon.	2	9,2 ⁺ (9,8)	10,3 ⁺ (12,3)
SEEF (380)	"	419	9 Mon.	2	1,4 (5,6)	5,9 (20,7)
REDECKER (331)	Sexual- partner	40	5 Mon.	1	4,0 (4,0)	27,0 (27,0)
BEASLEY (34)	NG von HBs-Ag- pos. Müttern	109	12 Mon.	1	(55,9)	(75,0) (64,1) ⁺⁺

+ Bei Gabe unter 48 Stunden: Hyper Ig: 2,7 %; Standard-Ig: 4,7 % ($p < 0,12$)
Verzögerung der Erkrankung bei Hyper-Ig

++ Bei Gabe von Hyper-Ig bis 48 Stunden post partum: Signifikant weniger
chronische Anti-HBs-Ag-Träger

Hepatitis. Die Inzidenz einer nicht-ikterischen Verlaufsform war bei allen Gruppen mit 6,25 % gleich.

Die Beobachtung, daß Standard-Ig auf die Inzidenz einer ikterischen NANB-Hep. einen günstigen Einfluß nimmt, wurde später von KNOELL (212) und SEEF (381) bestätigt. Die Studie von KNOELL enthüllte noch zwei weitere interessante Aspekte:

1. Zwischen Standard-Ig und HB-Hyper-Ig war in der Wirkung kein Unterschied zu verzeichnen.
2. In einer Nachuntersuchung wurde gezeigt, daß die Chronifizierungsrate der NANB-Hep. mit Standard-Ig von 40,5 % auf 4,5 % gesenkt worden war (211).

Im Gegensatz zu diesen Studien konnte KUHNS (230) keinen protektiven Effekt von Standard-Ig bei Posttransfusionshepatitiden nachweisen (siehe Tab. XVII).

Tab. XVII: Prä- und postexpositionelle NANB-Hep.-Prophylaxe mit Standard-Ig
nach verschiedenen Autoren

Autor	Zielgruppe	n	Dosierung	Ikt. Ig Kontr. %	Anikterisch Ig Kontr. %	Bemerkungen
GROSSMAN (151)	Polytransfund.	768	1x10 ml	1,3	8,9	-
DUNCAN (98)	"	2406	1x10 ml	1,2	0,9	-
MIRICK (274)	"	?	2x10 ml	1,55	4	6,25
KNODELL (212)	" Herzop.	279	3x10 ml 1x10 ml	1,07 1,1	8,5	6,25
SEEF (381)	Polytransfund.	2204	?	0,8	1,8	6,9
KUHNS (230)	"	195	?	6,4	7,8	11,8
						8,8
						Ig: leichtere Verläufe
						Ig: Verzögerung um 18 d
						-
						Ig: leichtere Verläufe
						Chronifizierung verringert
						-
						-

3.2.5.2.3.4. Masern

Prophylaxe

Die gute prophylaktische Wirkung von Standard-Ig zur Miti-gierung oder Verhütung von Masern wurde von mehreren Unter-suchern belegt. Da die Maserndurchseuchung in der Bevölke-rung sehr groß ist, befinden sich in den Standard-Ig-Präpa-raten, die aus einem Pool von 1 000 Spendern hergestellt werden, immer Antikörper gegen das Masernvirus.

ORDHAN (314) beobachtete im Jahre 1944 Kinder, die familiär masernexponiert waren. Von 62 postexpositionell mit Ig be-handelten traten bei 71 % keine Symptome auf, 27 % hatten modifizierte Verläufe und nur 2 % erkrankten mit normaler Symptomatik. Bei der Kontrollgruppe (46 Kinder ohne Ig-Pro-phylaxe mit familiärer Exposition) bekamen 89 % normal ver-laufende Masern, 4 % milde Formen und nur 7 % bleiben symp-tomfrei. Als Dosierung empfiehlt der Autor 0,05 ml/kg, die bis zum fünften Tag nach Exposition verabreicht werden sollen. Bei späterer Gabe müssen höhere Dosen gewählt wer-den. Nach ORDHAN dauert die prophylaktische Wirkung des Ig mindestens zwei Wochen, jedoch nicht länger als sieben bis zehn Wochen. Andere Untersucher empfehlen ähnliche Dosierun-gen zur Verhütung der Masern (siehe Tab. XVIII).

Wird das Ig-Präparat erst nach dem sechsten Tag nach Anstek-kung verabreicht, kann häufig trotz höherer Dosierung kein völliger Schutz, sondern allenfalls ein modifizierter Krank-heitsverlauf erreicht werden (248). In vielen Fällen ist ein solcher mitigierter Verlauf allerdings sogar von Vorteil gegenüber dem völligen Schutz: Verschiedene Untersuchungen zeigen, daß mit einer geringeren Ig-Dosis Masern mit nur leichter Symptomatik entstehen, bei denen sich eine dauern-de Immunität entwickeln kann (40, 200). BLACK (42) wies nach, daß bei 19 von 38 mit Ig behandelten Kindern trotz fehlender Symptomatik eine spezifische Ak-Entwicklung stattfand. Die Komplikationshäufigkeit ist in diesen Fällen wesentlich herab-gesetzt. Sie beträgt nach JANFWAY (191) nur 10 % der norma-len Rate; insbesondere konnte ein deutlich geringeres Auftre-

len der gefürchteten Masernenzephalitis beobachtet werden (147). Meist besteht nur kurzdauerndes Fieber und ein leichtes oder gelegentlich auch kein Exanthem (248).

Tab. XVIII: Dosierung von prophylaktisch verabreichtem Ig zur Mitigierung oder Verhütung der Masern nach verschiedenen Autoren

Autor	Mitigierung ml/kg	Verhütung ml/kg	Bemerkungen
ORDMAN (314)	0,05	0,2	bis fünf Tage nach An- steckung, später höhere Dosis
STOKES (412)	0,04	0,16	
LUNDSTRÖM (248)	0,06 [†]	0,3 [†]	bis sechs Tage nach An- steckung
JANEWAY (194)	0,04	0,2	
STIEHM (405)	0,05	0,25 0,5*	möglichst früh nach acht Wochen Vakzine

† Das Präparat enthielt nur 12 % Ig

* Bei Kindern mit hohem Risiko (B-Zell-Defekt)

Therapie

Die Frage nach der Therapie von bereits klinisch manifesten Masern oder deren Komplikationen ist noch nicht eindeutig geklärt. STOKES (412) konnte bei 31 Patienten im Frühstadium der klinischen Erkrankung mit hohen Ig-Dosen (5 bis 35 ml) in über 40 % einen modifizierten Verlauf erreichen. Er schließt daraus, daß generell hohe Dosen, wenn sie früh im Prodromalstadium verabreicht werden, eine mögliche Mitigierung zur Folge haben können. Da aber auch negative Berichte vorliegen (146), kann diese Indikation nicht als gesichert gelten (248).

Indikation

Die Meinungen über die sinnvolle Anwendung der Ig-Prophylaxe bei Masern gehen in der Literatur weit auseinander. LUND-STRÖM (248) empfiehlt die postexpositionelle Ig-Gabe bei Kindern unter sechs Monaten, deren Mütter keine Masern gehabt hatten, bei Kindern mit gleichzeitig bestehenden anderen Erkrankungen (z.B. TBC), bei Epidemien an Institutionen wie z.B. Kinderkliniken, und bei Graviden, die noch nicht immun sind. HEINRICH (165) führt als geeignetes Kranken- und Risikopatienten (Kinder, Schwangere, Patienten mit ZNS-Schädigung) und Patienten unter Immunsuppression an. Ähnlich weit gefaßt sind die Forderungen von BAUTOH (zitiert bei 129), der eine prophylaktische Ig-Gabe bei Kindern unter fünf Jahren, Deblen und älteren kranken Personen für gerechtfertigt hält.

3.2.5.2.3.5. Mumps

Normales Ig hat keine Wirkung bei der Prophylaxe der Mumps oder ihrer Hebenercheinungen. STOKES (410) konnte nicht einmal mit einer Dosis von 50 ml bei Exponierten die Erkrankung verhindern. GILLIS (128) gelang es mit der gleichen Dosierung bei einer Epidemie in einem Armeekamp nicht, die Inzidenz einer Orchitis signifikant zu senken, wenn er das Ig innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der Parotitis verabreichte.

Die Wirkung von Rekonvaleszenzseren und Hyperimmunseren bei Mumps und anderen viralen Erkrankungen wie Röteln, Vakzinia, Pertussis, Frühsummermeningoenzephalitis etc., wurde zum Teil mit Erfolg getestet (Zusammenstellung bei 405). Siehe dazu auch 3.4.1.2.

3.2.5.2.3.6. Poliomyelitis

BODIAN (50, 51) wies nach, daß in von normalen Spendern gewonnenem Immunglobulin Ak gegen alle drei Stämme des Poliomyelitisvirus vorhanden sind, die im Tierversuch neutralisierende Eigenschaften haben.

Bei 841 durch eine Epidemie gefährdeten Patienten sollte der Wirknachweis des Ig am Menschen erbracht werden (47). Jeder Proband erhielt 2 ml des Ig-Präparates. Insgesamt erkrankten vier Versuchspersonen, drei davon in den ersten drei Tagen nach Injektion, einer erst nach 42 Tagen. Man kann davon ausgehen, daß in den ersten drei Fällen die Injektion zu spät erfolgte und daß im letzteren Fall die Ig-Wirkung schon wieder abgeklungen war.

HAMMON (156) verabreichte in einer großen Feldstudie an 50 000 Kinder im Alter von ein bis elf Jahren 0,28 ml/kg Standard-Ig oder Plazebo im Doppelblindversuch. Alle Kinder hielten sich in Epidemiegebieten auf. Zeitlich aufgeschlüsselt zeigten sich folgende Ergebnisse:

Tab. XIX: Poliomyelitiserkrankungen nach Prophylaxe mit 0,28 ml/kg Standard-Ig bei 50 000 Kindern (156)

Zeitpunkt der Erkrankungen	Ig-Gruppe n	Kontrollgruppe n
1. Woche	12	16
2. Woche	3	13
3.-5. Woche	6	38

Nach sechs Wochen nahm die Ig-Wirkung wieder ab und war nach acht Wochen ganz verschwunden. Insgesamt betrachtet, wird nach diesen Zahlen durch 500 bis 2 000 Injektionen nur eine Erkrankung verhindert (407). Der Schutz besteht von der dritten bis zur fünften Woche. Angesichts dieser Ergebnisse bezeichnet STIEHM (405, 407) die Methode als uneffektiv und empfiehlt die Gabe von 0,15 ml/kg nur bei direktem engen Familienkontakt oder zur Bekämpfung von schweren, lokalen Epidemien.

Abschließend soll noch auf eine Untersuchung von BAHLKE (14) hingewiesen werden, die den Effekt von Ig bei manifester Poliomyelitis klären sollte. Erwartungsgemäß wurden keine Änderungen der paralytischen Erscheinungen beobachtet.

3.2.5.2.3.7. Röteln

In zahlreichen Untersuchungen ist versucht worden, den Wirkungsnachweis von Standard-Ig bei Kontakt von Nichtimmunen mit an Röteln Erkrankten zu erbringen.

GRAYSTON (143) gelang es, bei einer Rötelnepidemie mit einer Ig-Dosis von 5 ml die Inzidenz klinischer Erkrankungen von 20,4 % auf 8,5 % zu verringern. Geringere Dosen waren ineffektiv. Die Dauer des Schutzes betrug 1 bis 12 Wochen.

BRODY (56) konnte ebenfalls bei einer Epidemie mit Verabreichung von 0,55 ml/kg Ig gute Erfolge erzielen: 18 % der behandelten Jungen erkrankten klinisch, 38 % entwickelten spezifische Ak, ohne eine apparente Infektion zu haben. In der Kontrollgruppe, die nur aus Mädchen bestand, erkrankten 89 % mit klinischen Symptomen.

In einer größeren Untersuchung wurden während einer Epidemie in einem Heim jeweils 0,2 ml/kg Ig an 151 Kinder verabreicht. 169 Kontrollpatienten blieben unbehandelt. Dabei zeigte sich zeitlich aufgeschlüsselt - folgendes Ergebnis:

Tab. XX: Rötelnkrankungen nach Prophylaxe mit 0,2 ml/kg
Standard-Ig bei 151 Kindern (79)

Zeitpunkt der Erkrankungen	Ig-Gruppe n	Kontrollgruppe n
- 3. Tag	2	2
10.-18. Tag	0	13
19. Tag	4	3
19.-35. Tag	6	9

Diese Zahlen belegen einen gewissen prophylaktischen Ig-Effekt zwischen dem 10. und 18. Tag nach Verabreichung.

Bei präexpositioneller prophylaktischer Ig-Verabreichung an Rekruten (Dosierung 15 ml) trat keine Erkrankung auf (bei nicht bekannter Fallzahl und ohne Epidemiebedingungen) (178). LUNDSTRÖM (250) konnte bei exponierten Schwangeren mit 14 ml Ig völligen Schutz erreichen. STOKES (409) berichtet über Ig-Verabreichung in einer Dosis von 5 ml an fünf exponierte Erwachsene und von 2 ml an 13 exponierte Kinder. In keinem Fall trat eine Erkrankung auf. KRUGMANN (229) und GREEN (144) erzielten mit einer Gabe von 0,24 bis 0,4 ml/kg eines Ig-Präparates mit normalem Röteln-Antikörpertiter (1:32, 1:64) keine positiven Resultate. GREENBERG (145) konnte bei 20 rötelnexponierten Kindern mit 5 ml Ig völligen Schutz erreichen. Von den 20 nicht immunen Kontrollpatienten erkrankten sechs an manifesten Röteln. KÖRNS (226) beobachtet mit verschiedenen Standard-Ig-Chargen unterschiedliche Ergebnisse (teils signifikant, teils leicht effektiv, teils uneffektiv). Der Anti-Röteln-Ak-Titer in den verwendeten Chargen wies also deutliche Schwankungen auf.

3.2.5.2.3.8. Varizellen

Über die Wirkung von Standard-Ig bei Varizelleninfektion gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Unkontrollierte Beobachtungen von FUNKHOUSER (125) lassen auf positive Effekte der prophylaktischen Ig-Gabe schließen. Anderen Autoren (145, 354) gelang es dagegen, mit Dosen von 2,5 bis 20 ml nicht die Erkrankungshäufigkeit zu beeinflussen. Auch ROSS (341) registrierte bei 242 mit 0,2 bis 1,2 ml/kg Ig innerhalb von drei Tagen nach Exposition behandelten Kindern gegenüber den 209 unbehandelten Kontrollpatienten keinen Unterschied in der Erkrankungsinzidenz. Beide Gruppen erkrankten mit einer Häufigkeit von 97 %. Bei Dosierungen über 0,4 ml/kg allerdings ließ sich ein günstiger Effekt des Ig auf die Schwere der Erkrankung feststellen. Bezüglich der Höhe des Fiebers und der Anzahl der Effloreszenzen zeigten sich zwischen den Unbehandelten und den Kindern, die 0,4 ml/kg oder mehr Standard-Ig erhalten hatten, deutliche Differenzen. Dieser positive Effekt von Ig auf die Schwere der Varizellen wurde auch seitens anderer Autoren bestätigt (187, 423).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß, obwohl die Erkrankungshäufigkeit nicht beeinflußt wird, mit einer Dosis von mindestens 0,4 ml/kg Standard-Ig die Ausprägung der Symptome verringert werden kann.

3.2.5.3. Allergisches und infektiöses Asthma

Obwohl bei Patienten mit allergischem Asthma meist normale Ig-Spiegel vorliegen (65, 83, 87, 180), wurden zahlreiche Versuche mit Immunglobulin zum Teil mit großem Erfolg vorgenommen. Die Wirkung von i.m. oder i.c. injiziertem Ig bei allergischen Prozessen wird von STICKL (403) mit einer Hypothese erklärt, die besagt, daß durch die beim lokalen Abbau des injizierten Materials (ca. 40 % werden lokal fermentativ abgebaut) entstehenden Fc-Fragmente Rückkopplungsvorgänge ausgelöst werden, die eine Depression oder Blockade der IgE-Wirkung induzieren. Die direkte Schleimhautwirkung

des verabreichten IgG ist fraglich, da nur etwa 0,2 % mukosan ausgeschieden werden. RFDHFR (332) postuliert eine Anregung der Synthese oder Mobilisierung von interstitiellem Ig durch kleine Ig-Dosen. Zum Wirkungsmechanismus der IgG-Therapie diskutiert DE WICK (93) zwei hypothetische Ansätze:

1. Höglicherweise kompetiert der Fc-Teil der IgG-Moleküle mit dem der IgE-Moleküle an den Rezeptoren von Mastzellen und Basophilen (bei Desensibilisierung können hohe IgG-Spiegel nachgewiesen werden).
2. IgG ist in der Lage, bei antigenem Reiz die IgE-Produktion zu unterdrücken.

1955 berichtet BOWEN (53) über die erfolgreiche Verabreichung von Ig an 75 Kinder mit Asthma. Durch eine Dosis von 5 ml monatlich konnte bei der Hälfte der Kinder, deren Asthmaanfälle durch Infekte der oberen Luftwege ausgelöst wurden, eine Verminderung der Anfallshäufigkeit erzielt werden.

BERNTHON (36) verabreichte 0,1 bis 0,5 ml Ig Intradermal an asthmatische Kinder und 1 bis 10 ml i.m. alle zwei bis vier Wochen an 300 Kinder und Erwachsene. Bei 80 % der Kinder trat eine deutliche Besserung der subjektiven Beschwerden auf.

CREPEA (84) erzielte bei asthmatischen Kindern, deren Anfälle nicht von Infektionen abhängig waren, eine klinische Besserung durch Ig-Gabe. Infektiöses Asthma konnte durch die Therapie nicht beeinflußt werden.

In einer doppelblinden kontrollierten Studie beobachtete FONTANA (117) 41 Kinder mit infektiösem Asthma. Die Behandlung bestand in der Verabreichung von 0,3 ml/kg Ig oder Albumin. Die Anfallsinzidenz wurde durch die Therapie nicht beeinflußt.

ABERNATHY (1) konnte in einer ähnlichen Studie ebenfalls keinen Erfolg der Ig-Therapie im Vergleich mit Placebo erreichen.

Kleine Ig-Dosen (0,1 ml) führten nach Angaben von REDNER (332) zu einer Verringerung allergischer Manifestationen bei Kindern mit Bronchialasthma oder allergischer Rhinitis bei Atemwegsinfekten. Unkontrollierte Beobachtungen an einer Gruppe von 36 Patienten im Alter von 4 bis 13 Jahren ergaben bei 30 sehr gute, bei vier gute und bei zwei schlechte Ergebnisse nach Therapie mit Ig placentaren Ursprungs. 30 Patienten wurden in eine Cross-Over-Studie einbezogen. 15 von ihnen bekamen 0,1 ml Ig i.c. über neun Wochen und wurden dann auf Placebo umgestellt. 13 dieser Patienten zeigten klinische Besserung unter der Ig-Therapie, elf verschlechterten sich wieder unter Placebo. Von den 15 Probanden, die von Anfang an Placebo bekamen, blieben elf bis zum Therapiewechsel unverändert, zehn zeigten unter Ig-Behandlung deutliche Besserung. Die Inzidenz von Infekten der oberen Atemwege war etwas geringer, was zu einer Verringerung der Asthmaanfälle führte. Erkältungen traten bei Kindern unter Ig-Therapie häufig auf.

HARNER (162) berichtet über 42 Kinder, die mindestens fünf Asthmaanfälle bei Atemwegsinfekten innerhalb vier Monaten vor Versuchsbeginn hatten. 23 Patienten bekamen placentares Ig intradermal über einen Zeitraum von zehn Wochen injiziert. Neun Probanden erhielten Placebo. Nach zehn Wochen bekam die Ig-Gruppe Placebo und die Placebo-Gruppe Ig. Die subjektive Beurteilung der Patienten ergab in 72 % Besserung gegenüber dem Vorjahr. Objektiv konnte man keinen Unterschied zwischen Placebo-Gruppe und Ig-Gruppe feststellen.

HILMAN (169) testete in einer doppelblinden Cross-Over-Studie ebenfalls den Effekt kleiner i.v. verabreichter Ig-Mengen (0,1 ml) im Vergleich zu Placebo. 50 allergische Kinder mit Bronchialasthma im Alter von 14 Monaten bis 13 Jahren wurden in die Studie mit einbezogen. In der Gruppe mit placentarem Ig wurden drei mit sehr gut, 15 mit gut, 20 mit zufriedenstellend und 12 mit schlecht gewertet. Die Wirkung des Placebo war sehr gut bei vier, gut bei 17, zufriedenstellend bei 19 und schlecht bei zehn Kindern. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Ig-Gruppe und Kontrollgruppe (siehe Tab. XXI).

Tab. XXI: Ergebnisse einer Cross-Over-Studie bei Patienten mit allergischem Bronchialasthma mit oder ohne Ig (169)

	Ig-Gruppe	Kontrollgruppe
sehr gut	3	4
gut	15	17
zufriedenstellend	20	19
schlecht	12	10
GESAMT	50	50

STICKL (403) empfiehlt die i.m.-Ig-Therapie bei Atopien mit Rhinitis allergica, Pollinosekonjunktivitis und allergischem Asthma, nicht dagegen beim bakteriell induzierten Asthma (erhöhte BSG) und beim sogenannten Streß-Asthma (fehlende Eosinophilie, psychovegetative Kopplung). Als Dosierungsschema wird vorgeschlagen: 10 ml am ersten Tag (5 ml bei Kindern < 7 J.), dann jeweils 5 ml am dritten, sechsten, neunten, 18. und 36. Tag. Zur Untersuchung dieser Therapieform behandelte STICKL 57 Patienten mit Pollinosen, davon 16 mit allergischem Asthma. Als Erfolgskontrolle empfiehlt der Autor den Nachweis einer Senkung der eosinophilen Granulozyten auf unter 5 % am 18. Tag. Bei 29 Patienten stellte sich ein Dauererfolg ein, d.h. im darauffolgenden Jahr erkrankten die Betroffenen nicht in der gewohnten Weise.

Seit dem Erscheinen dieser ersten Untersuchungsergebnisse wurden 163 weitere Patienten mit Inhalationsallergosen der Ig-Therapie unterzogen (404). Dabei wurde das frühere Behandlungsschema beibehalten. 95 Patienten hatten Pollinosen, 68 litten an Asthma bronchiale allergicum. Bei 19 Patienten war eine erfolglose Hyposensibilisierung vorausgegangen. Beurteilt wurde der Therapieerfolg nach Kupierung der Allergie, d.h. kein Einsatz weiterer Medikamente war notwendig, was in der Beurteilung als voller Erfolg galt. Konnte die Allergie zwar

nicht kupiert, wohl aber der Medikamentenverbrauch wegen leichter Verläufe reduziert werden, wurde das Ergebnis als befriedigend beurteilt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über die gesamte Pollensaison. Mit gutem Erfolg wurden 67 Patienten mit Pollinosis (70,52 %) und 46 (67,64 %) mit Asthma bronchiale behandelt. Befriedigend war das Ergebnis entsprechend bei 14 (14,73 %) und neun (13,23 %) der Patienten (siehe Tab. XXII).

Tab. XXII: Ergebnisse der Ig-Therapie bei Inhalations-
allergosen (404)

Pollinosen (n=95)			
Altersgruppe/Jahre	++	+	Ø
1-10	12	1	1
11-20	16	3	3
21-50	34	10	7
50	5		3
Gesamt	67 (70,52 %)	14 (14,73 %)	14 (14,73 %)
Asthma bronchiale allergicum (n=68)			
Altersgruppe/Jahre	++	+	Ø
1-10	6	3	
11-20	6	1	2
21-50	18	4	8
50	16	1	3
Gesamt	46 (67,64 %)	9 (13,23 %)	13 (19,11 %)

++ = sehr guter Erfolg (Allergie kupiert)

+ = befriedigender Erfolg (leichtere Verläufe)

Ø = ohne Erfolg

Tab. XXIII: Erfolg der Ig-Therapie bei Patienten mit allergischem und infektiösem Asthma nach verschiedenen Autoren

Autor	n	Genese allerg. infekt.	Dosierung ml	Erfolg
BOWEN (53)	75	+	5/Monat	Bei 50 %: Verringerung der Anfalls- häufigkeit
BERNTON (36)	300	+	0,1-0,5 i.c. 1-10 i.m.	Bei 80 %: subjektiv sehr gute Besserung
CREPEA (84)	?	+	?	Klinische Besserung
FONTANA (117)	41	+	0,3/kg	Keine Besserung
ABERNATHY (1)	?	+	?	Ig-Gruppe=Kontrolle *
REDNER (332)	36	+	0,1 i.c.**	Ig-Gruppe=Kontrolle *
"	30	+	0,1 i.c.**	sehr gut: 30 ; gut: 4; schlecht: 2
HARNER (162)	42	+	***	Ig-Gruppe besser als Kontrollgruppe
HILMAN (169)	50	+	0,1 i.c.**	Bei 72 %: subjektive Besserung
STICKL (403)	57	+	10x5x5	objektiv kein Erfolg
"	68	+	10x5x5	Ig-Gruppe=Kontrolle* 29 reziotivfrei
				sehr gut 68 %, gut: 13 %, schlecht 19 %

* Doppelblinde, kontrollierte Studie

** Ig plazentaren Ursprungs

3.2.5.4. Immunkomplexerkrankungen

Ein weiterer wichtiger, aber noch unzureichend erforschter Themenkreis ist der Einsatz von Ig bei Nachweis von Immunkomplexen im Blut von Patienten mit rekurrierenden Infekten. Bei völlig intaktem Ak-Spektrum kann bei solchen Fällen offensichtlich durch das Vorliegen von Aq-Ak-Komplexen eine Immundepression ausgelöst werden (89).

DFLIRF (89) untersuchte 39 Kinder im Alter von 18 Monaten bis vier Jahren, die mindestens fünf infektiöse Perioden (Otitis media, Pharyngitis, Tonsillitis und Fieber über 38°C) durchgemacht hatten, auf zirkulierende Aq oder Aq-Ak-Komplexe. Bei 30 Kindern (77 %) konnten tatsächlich zirkulierende Aq, teils frei, teils in Form von Aq-Ak-Komplexen nachgewiesen werden. Die Ak-Spiegel lagen bei allen im Normbereich. Vor Beginn des klinischen Versuches wurden die Seren in vitro bei Zugabe eines Ig-Präparates getestet. Anschließend bekamen die Kinder das gleiche Präparat in einer Dosierung von $3 \times 0,66\text{ g}$ im infektfreien Intervall. Außer antipyretischen Mitteln bei Bedarf wurde keine andere Therapie durchgeführt. Die Toleranz war durchwegs gut. Während eines Beobachtungszeitraumes von fünf Monaten zeigte sich klinische Besserung (nicht mehr als ein Infekt) bei 30 Kindern (77 %). Die Auswertung serologischer Tests sowie der Serumproteine C_3/C_4 und der entzündlichen Reaktionen ergab deutliche bis hochsignifikante Besserung. Es ließ sich zeigen, daß die Reaktion der Seren mit dem Ig in vitro in enger Korrelation mit der klinischen Besserung stand ($p < 0,001$). Auf der anderen Seite zeigten die Seren von Kindern ohne klinische Besserung auch in vitro keine Reaktion bei Zugabe von Ig. Eine ähnlich hohe Korrelation ließ sich nachweisen, wenn die klinische und biologische Besserung (Serumprofile, Serologie) zusammengekommen mit den in vitro-Tests verglichen wurden ($p < 0,01$). Vor der Ig-Gabe hatten von insgesamt 39 Kindern 30 (77 %) positive serologische Tests, die für zirkulierende Immunkomplexe sprechen. Danach hatten von den insgesamt 25 Kindern mit nunmehr normalen Serumproteinen und klinischer Besserung nur vier (16 %) eine positive Serologie.

Man kann daraus schließen, daß der hohe Prozentsatz an zirkulierenden Immunkomplexen bei kranken Kindern, nämlich 77 %, der nach Besserung der Erkrankung auf 16 % vermindert war, mit der Erkrankung in engem Zusammenhang steht. Die Antigene, die in den Seren nachgewiesen wurden, waren vermutlich bakterieller oder viraler Natur. Der Autor unterstützt aufgrund dieser Ergebnisse die Behandlung von rekurreierenden Infektionen mit Ig, vorausgesetzt, daß vorab positive in vitro-Tests durchgeführt wurden; d.h. das Serum muß in vitro mit dem verabreichten Ig reagieren. Der Erfolg dieser Therapie konnte über mindestens drei Monate nach der letzten Injektion beobachtet werden. Nach Ansicht des Verfassers erlaubt die Eliminierung der Immunkomplexe aus dem Blut die Entwicklung einer adäquaten Immunantwort.

3.2.5.5. Tuftsin-Defizienz

Eine weitere mögliche Indikation für die Ig-Therapie stellt der Tuftsin-Mangel dar (Zusammenstellung bei 295). Das Tetrapeptid Tuftsin stimuliert gezielt die Phagozytose durch neutrophile Granulozyten und Gewebsmakrophagen. Tuftsin in seiner freien aktiven Form wird durch zwei Enzyme (Leukokinase, Hitzenzym) vom Träger-Gammaglobulin abgespalten. Liegt eine Tuftsin-Defizienz vor, zeigen sich klinisch schwer rekurreierende Infektionen besonders der Haut, der Lymphknoten und der Lunge. Die Therapie beschränkt sich auf Ig-Injektionen und Antibiotika.

Eine Tuftsin-Defizienz kann grundsätzlich auf zwei ätiologischen Faktoren beruhen; der erste ist ein angeborener Mangelzustand, der wiederum in fünf Untergruppen unterteilt werden kann:

- Typ 1 ist durch eine Änderung oder Deletion in der Primärstruktur des Tetrapeptids definiert. Hier ist von Ig-Injektionen ein Erfolg zu erwarten.

- Beim Typ 2 liegt ein Enzymmangel des Leukokinaseenzyms auf der Phagozytosemembran vor, durch den das Überführen des Tuftsin in seine freie Form unmöglich gemacht wird. In diesen Fällen ist die Ig-Zufuhr nicht sinnvoll.
- Unter Typ 3 versteht man die Defizienz eines Enzyms aus der Milz. Diese Störung ist in vivo nicht identifizierbar, würde aber auf Ig ansprechen.
- Typ 4 ist identisch mit Asplenie. Auch hier fehlt das Enzym wie bei Typ 3. Diese Form ist ebenfalls mit Ig therapierbar.
- Bei Typ 5 schließlich fehlt die Salicylsäure, die für die Bindung der Leukokinase an Phagozyten nötig ist. Bei diesem Typ wäre von Ig-Injektionen ein teilweiser Erfolg zu erwarten.

Neben diesen angeborenen Mangelzuständen gibt es die erworbene Tuftsin-Defizienz bei allen Erkrankungen und Eingriffen, die zur Schädigung oder Eliminierung der Milz und damit ihrer Enzyme führen. Das bedeutet, daß entsprechende Symptome bei therapeutischer Milzexstirpation und bei Atrophie durch Thrombose oder leukämische Infiltration zu erwarten sind. Nach einer traumatischen Milzruptur oder bei Teilresektion treten keine Mangelercheinungen auf, da in beiden Fällen Restgewebe im Peritoneum verbleibt.

Tuftsin-Defizienz ist im allgemeinen nicht mit abnormen Serum-Ig-Spiegeln verbunden. Dennoch kann bei den angeborenen Formen Typ 1, 3, 4 und 5 (teilweise) sowie bei der erworbenen Form eine Wirkung von Ig-Injektionen erwartet werden, da in den normalen Präparaten eine ausreichende Menge des Tuftsin-Carriers Leukokinin enthalten ist. HAJJAR (295) empfiehlt bei Typ 1 die Verabreichung von 0,8 bis 1,6 g Ig i.m. in vier- bis sechswöchentlichen Abständen. Es wird darauf hingewiesen, daß es nach einigen Monaten zur Ak-Bildung gegen das Fremd-Ig kommen kann, die eine verringerte Halbwertszeit des injizierten Materials zur Folge hat.

Tab. XXIV: Ig-Wirkung bei den verschiedenen Typen der Tuftsin-Defizienz (nach 295)

Typ	Definition	Ig-Wirkung
angeboren	I Strukturänderung	+
	II verminderte Aktivität der Leukokinase	-
	III Defizienz des Milzenzyms	+
	IV Asplenie	+
	V Salicylsäuredefizienz	(+)
erworben	Asplenie	+

Tab. XXV: Klinische Symptome bei Tuftsin-Defizienz (nach 295)

Pharyngitis, Tonsillitis	häufig, meist Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus
Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie	bei Kindern, meist Streptococcus pneumoniae
Hautläsionen	Staphylococcus aureus, Monilia albicans
Lymphknoteninfektion	Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae
Sepsis	möglich bei Pneumonie oder ausgedehnter Hautinfektion

Tab. XXVI: Laborchemische Parameter bei Tuftsin-Defizienz
(nach 295)

IgG, IgA, IgM	normal
C ₃ , C ₄	normal
Plasmaopsonisations- aktivität	normal
Tuftsin-Aktivität	fehlt oder stark reduziert
Peptidextrakt von Patienten	inhibitorische Wirkung auf normale Tuftsin-Aktivität

3.3. 1.v. applizierbare Immunglobulinpräparationen vom Menschen

3.3.1. Allgemeines

In der pharmakologischen forschung wurden und werden große Anstrengungen unternommen, 1.v. applizierbare Ig-Präparationen herzustellen, die dem i.m. verabreichbaren Standard-Ig gegenüber verschiedene Vorteile aufweisen sollen. Insbesondere erwartet man von diesen Präparaten eine geringere Rate an lokalen Reizerscheinungen, ein Wegfallen der relativ langen Resorptionszeit und des Materialverlustes durch lokalen proteolytischen Abbau, sowie die Möglichkeit einer sofortigen hoch bis sehr hoch dosierten Therapie.

Forderungen

Die offiziellen Forderungen an Ig-Präparationen vom Menschen basieren im Grunde auf den gleichen Grundlagen, die auch für Immunglobulin vom Menschen gelten (vgl. 3.2.1.). Starre Vorschriften bezüglich der Herstellung und Prüfung sind aufgrund erheblicher Unterschiede zwischen den Herstellungsverfahren nicht möglich. Neben den für das Ig vom Menschen geltenden Bestimmungen wurden von der PH. EUR. für 1.v. verträgliches Ig zusätzlich folgende Prüfungskriterien festgelegt (363):

- Verbot eines Konservierungsmittelzusatzes
- Verschärfte Pyrogenprüfung
- Begrenzung der Anti-HAV- und Anti-HBs-Titer auf maximal 1:32
- Keine Reste des Modifikationsmittels bei chemisch behandelten Präparaten

Bevor die Präparationsmethoden im einzelnen besprochen werden, sollen kurz einige Begriffe erläutert werden, die bei der Charakterisierung der Präparate eine große Rolle spielen (siehe auch 116).

F(ab')₂- und Fab-Fragmente (336)

- Erkennung und Bindung von Ag
- Präzipitation und Agglutination
- Toxin- und Virusneutralisation

Fc-Fragment (336)

- Physiologische Aktivierung des Komplementsystems
in Gegenwart des korrespondierenden Ag
- Anlagerung von Ag-Ak-Komplexen an Makrophagen mit
anschließender Phagozytose (Opsonisation)
- Fixierung des IqC an gewisse Zellen (Zytophilie)
- Reaktion mit Staphylokokkenprotein A
- Transport des Iq durch biologische Membranen
(z.B. Plazenta)
- Metaboles Verhalten des Iq

Tab. XXVII: Biologische Aktivität von Iq-Fragmenten (337)

Protein	Ag-Bindung	Interaktion Makrophagen	mit: Komplement	Förderung der Immunelimination
IqG	+	+ nicht IqG ₂ und IqG ₄	+	+
Fab	(+)	-	-	-
F(ab') ₂	+	-	(+) Hefenschluß	schwach im Ak-Überschuß
Fc	-	+	+	-

IqG-Aggregate

Sedimentationskonstante > 7S; bilden sich bei Herstellung und Lagerung.

IgG-Subklassen

Natürliches Verhältnis der vier IgG-Subklassen kann bei Präparationen verändert sein.

Tab. XXVIII: Biologische Funktionen und laborchemische Parameter der IgG-Subklassen (287, 385)

Anteil am Gesamt-IgG		Serumspiegel mg/ml	Komplementakt. klass. altern.		Zyto- philie	Phago- zytose, Opson.	HNZ d	Ak gegen Polyacc. Ag
IgG ₁	60 %	5,1	+	+	+	+	20-21	-
IgG ₂	30 %	2,5	(+)	+	-	-	20-21	+
IgG ₃	6 %	0,55	+	+	+	+	7	-
IgG ₄	4 %	0,35	-	(-)	+	-	20-21	-

3.3.2. Herstellungsverfahren, Zusammensetzung

Das bei der COHN'schen Alkoholfraktionierungsmethode anfallende Ig (vor allem IgG) wird grundsätzlich nach drei Methoden für die i.v.-Applikation aufbereitet:

- Spaltung der Ig-Moleküle durch enzymatische Methoden
- Chemische Modifizierung
- Eliminierung von Aggregaten

3.3.2.1. Enzymatische Spaltung

Die Spaltung von Ig-Molekülen durch Enzyme stellt eine Möglichkeit zur Verringerung der antikomplementären Aktivität des Präparates dar. Enzymatisch gespaltene Ig-Präparationen sind i.v. im allgemeinen gut verträglich (siehe 3.3.4.). Pepsin- oder Plasmin(Papain)-verdaute Ig haben einen nur sehr geringen Aggregatgehalt und bestehen zum größten Teil aus IgG-Fragmenten. Der Anteil an intakten Ig-Molekülen ist - je nach Methode verschieden stark - reduziert.

Pepsin-behandeltes Ig

Deutsche Präparate:

- GAMHAVENIN (Behringwerke, Harburg/Lahn)

Ausländische Präparate:

- GLOVENIN (Nihon Seiyaku, Japan)
- GLOBULIN V (Fujizaki, Japan)
- INHUNGLOBULIN I.V. (Kaketsuken)

Die Behandlung von Standard-Ig bei schwach saurem pH mit Pepsin führt zu einer partiellen proteolytischen Spaltung des Ig-Moleküls vorzugsweise an einer Stelle, die unmittelbar hinter der Disulfidbrücke liegt, welche die beiden schweren Ketten zusammenhält. Nach Ablauf der Reaktion werden Pepsin sowie niedermolekulare Peptidbruchstücke durch Neutralisation und Ultrafiltration entfernt. Es folgt Konzentration, Glyzinzusatz, Entkeimungs- und Membranfiltration und Lyophilisation.

Es entsteht ein Gemisch aus ca. 80 % $F(ab')_2$ -Fragmenten und kleineren Bestandteilen, wie dem monovalenten Fab-Fragment und Spaltprodukten des Fc-Fragmentes (pFc - siehe Abb. 2). Daneben findet sich ein Rest (3 bis 17 %) von Pepsin-resistentem 7S-IgG (28, 29).

Die Zusammensetzung der Pepsin-verdauten Präparate ist in Tabelle XXIX angegeben.

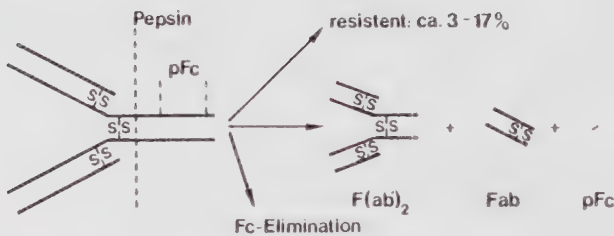


Abb. 2: Schematische Darstellung der Ig-Spaltung durch Pepsin

Plasmin-behandeltes Ig

Deutsche Präparate:

- RHODIGLOBIN I.V. (Rhodiapharma)
- VENOGLOBULIN-ALPHA (Alphatherapeutic)
- IMMUNOGLOBULIN I.V. (Hyland-Travenol GmbH)

Ausländische Präparate:

- VENOGLOBULINE (Hériex, identisch mit RHODIGLOBIN)
- VENOGLOBULIN (Grünes Kreuz, Japan)
- HICHIGAN DPH
- INTRAGAM (Serotherapeutisches Institut, Wien)

Die proteolytische Spaltung von Standard-Ig durch Plasmin (oder Papain) erfolgt bei einem pH von 7,4 bei 37° C über einen Zeitraum von drei bis fünf Wochen. Als Ausgangssubstanz wird vorzugsweise plazentares Blut (bei Mérieux 60 000 Plazenten) verwendet, das einen höheren Plasminogen-

Tab. XXIX: Zusammensetzung von Pepsin-behandeltem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	Protein g/l	Ig % d. Prot.	>7S Aggr.	7S IgG	5S F(ab') ₂	3-5S Fab/Fc	<3S pFc	IgG ₁ %	IgG ₂ %	IgG ₃ %	IgG ₄ %	IgG IgA g/l g/l	IgM g/l
BARANDUN (28)	-	-	0	3-5	75-80	5	5	-	-	-	-	-	-
SCHNEIDER (363)	57	100	0	17	73	10	-	78,0	14,7	6,0	1,3	-	-
RING (337)	-	-	0	5	85	5	5	-	-	-	-	-	-
RÖMER (338)	-	100	4	11	86	-	-	-	-	-	-	>6,5	<0,05
ALVING (5)	-	-	0	10-15	75-80	5-10	-	-	-	-	-	-	-
WHO- Plasma (298)								60,0	29,4	6,5	4,1		

liter als Plasma hat. Nach der Inkubation wird das verbleibende Plasmin an Bentonit und Aluminiumhydroxidgelee adsorbiert. Die Konzentration des behandelten Ig wird auf 5 bis 7 % gebracht, die Lösung mit NaCl und Glykokoll neutralisiert, durch Filtration sterilisiert und lyophilisiert. Bei diesem proteolytischen Vorgang werden die Ig-Moleküle unmittelbar vor der Disulfidbrücke gespalten, welche die beiden schweren Ketten verbindet.

Es entstehen so drei Fragmente: Zwei identische monovalente Fab-Fragmente und ein Fc-Fragment pro Molekül. Auch bei längerer Inkubation bleiben 30 bis 50 % des IgG intakt. IgG₂ und IgG₄ (zum Teil auch IgG₁) sind relativ plasminresistent, werden also nicht oder nur zum Teil angegriffen. Ein Großteil des IgG₁ und IgG₃ dagegen werden proteolytisch abgebaut (28). Die Zusammensetzung der Plasmin-behandelten Präparate ist in Tabelle XXX angegeben.

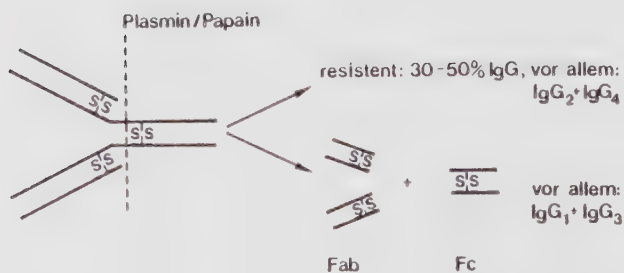


Abb. 3: Schematische Darstellung der Ig-Spaltung durch Plasmin (171)

Tab. XXX: Zusammensetzung von Plasmin-behandeltem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	Protein g/l	Ig % d. Prot.	>7S Aggr. IgG %	7S Aggr. IgG %	3-5S Fab/Fc %	IgG ₁ %	IgG ₂ %	IgG ₃ %	IgG ₄ %	IgG %	IgA %	IgM %
BARANDUN (28)	-	-	0	30-40	60-70	-	-	-	-	-	-	-
SCHNEIDER (363)	50-60	100	5-6	40-55	40-54	33/ 79,	20/ 17,6,	7,3/ 4,9,	3,6/ 1,3,	54,2/ 49,5/ 56+	0,4/ 0,5/ 2+	0,4/ 0 2+
SKVARIL (338)	-	-	-	47-72	28-53	-	-	-	-	-	-	-
MORELL (288)	-	-	-	-	-	18,5	80	0	1,5	-	-	-
RING (337)	-	-	0	35	65	-	-	-	-	-	-	-
ALVING (5)	-	-	0-5	40-60	40-60	-	-	-	-	-	-	-
RÖMER (338)	-	100	0-3	32/ 39,	65/ 57,	18,5/ 57,0,	80,0/ 39,1,	0/ 0,2,	1,5/ 3,7,	-	0,14/ 0,39,	40,05/ 0,29,
WHO-Plasma (288)						60,0	29,4	6,5	4,1			

* RHODIGLOBIN/IMMUNGLOBULIN I.V. (Travenol)

+ VENOGLOBULIN - ALPHA/RHODIGLOBIN/IMMUNGLOBULIN I.V.

- 7 Präparate

Behandlung von Ig bei pH 4

Deutsche Präparate:

- SANDOGLOBULIN (Sandoz)

Ausländische Präparate:

- früher GAMMAGLOBULIN I.V. SRK (Human) (SRK)
jetzt IMMUNOGLOBULIN SRK (Human) (SRK)
(identisch mit SANDOGLOBULIN)

Eine Verminderung der antikomplementären Aktivität kann durch Behandlung des Ig bei niedrigem pH auch ohne Pepsinzusatz erfolgen. Standard-Ig wird bei einem pH von 4,1 über 24 Stunden bei 37° C inkubiert. Als Stabilisator wird Saccharose zugesetzt, NaCl dient als Lösungsmittel. Der Hauptbestandteil des Produkts hat eine Sedimentationskonstante von 7S und besteht aus monomerem IgG. Daneben finden sich bis zu 20 % Dimere und Polymere (9 bis 40 S). Neuere Präparate haben einen Pepsinzusatz im Verhältnis 1:10 000, der die manchmal beobachtete Reaggregation und Trübung des Präparates vermeiden soll.

Es wird angenommen, daß durch die pH 4-Behandlung möglicherweise eine im Plasma vorhandene Plasmaprotease mit einem pH-Optimum um 4 aktiviert wird, die zu einer Elimination der antikomplementären Aktivität führt (28). Einer anderen Hypothese zufolge werden bei pH 4 bestimmte Strukturen, die sich an den Fc-Teilen von IgG-Aggregaten befinden, alteriert, beispielsweise die zytophile Struktur und/oder der Cl_q -Rezeptor. Die Cl_q -Rezeptoren verlieren so entweder ihre Bindungsfähigkeit oder die intakten Rezeptoren binden Cl_q oder Fragmente davon, wobei der weitere Ablauf der Komplementkaskade blockiert wird (24).

Die Zusammensetzung der bei pH 4 behandelten Präparate ist in Tabelle XXXI angegeben.

Tab. XXXI: Zusammensetzung von bei pH 4 behandeltem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	Protein g/l	Ig % d. Prot.	>7S Aggr. %	7S IgG %	3-5S Spaltprod. %	IgG ₁ %	IgG ₂ %	IgG ₃ %	IgG ₄ %	IgG g/l	IgA g/l	IgM g/l
SCHNEIDER (363)	60	100	18	82	0	68,9	20	7,3	3,6	58,9	1	0,1
BARANDUN (28)	-	-	2-10	90-98	0	-	-	-	-	-	-	-
MORELL (288)	-	-	-	-	-	62,1	28,4	6,8	2,6	-	-	-
RÖMER (338)	-	99	4	90	6	60,5	30,2	6,6	2,6	-	0,72	0,11
ALVING (5)	-	-	10	>85	<5	-	-	-	-	-	-	-
WHO-Plasma (288)						50,0	29,4	6,5	4,1			

3.3.2.2. Chemische Modifikation

Eine weitere Möglichkeit, die Verträglichkeit von i.v.-Ig zu verbessern, bieten verschiedene chemische Methoden, die zu einer Alteration der Ig-Moleküle führen. Bisher wurden die β -Propiolacton-Behandlung, die Reduktion mit anschließender Alkylierung und die Sulfonierung getestet. Chemisch modifizierte Präparate haben im allgemeinen einen hohen Anteil an 7S Ig. Die Verringerung der antikomplementären Aktivität bei diesen Präparaten kann nur hypothetisch erklärt werden.

β -Propiolacton-behandeltes Ig

Deutsches Präparat:

- INTRAGLOBIN (Biotest)

Durch die Behandlung von Ig mit β -Propiolacton (β -Pro), das sowohl alkylierende als auch azylierende Eigenschaften hat, kann eine chemische Veränderung oder Blockierung der Komplementbindungsstellen am Fc-Teil der Ak erreicht werden. Vor der Behandlung mit β -Pro wird die Hydrolaseaktivität des Serums durch Adsorption an 2 % Aerosil eliminiert. Nach β -Pro-Einwirkung wird das überschüssige β -Pro, welches toxische Eigenschaften besitzt, durch Hydrolyse bei pH 8,0 und 37° C entfernt. Es folgt eine Fraktionierung des nunmehr chemisch modifizierten Serumpools mit Hilfe von Rivanol-Ammoniumsulfat. Nach Einstellung des Ionenmilieus und Gefriertrocknung erhält man ein Präparat mit verminderter antikomplementärer Aktivität (28, 29).

Die Zusammensetzung des β -Pro-behandelten Präparates ist in Tabelle XXXII angegeben.

Tab. XXXII: Zusammensetzung von β -Pro-behandeltem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	Prot. g/l	Ig % d. Prot.	> 7S Aggr. %	7S IgG %	3-5S Spalt- prod. %	IgG, %	IgG ₂ %	IgG ₃ %	IgG ₄ %	IgG g/l	IgA g/l	IgM g/l
BARANDUN (28)	-	-	10	90	-	-	-	-	-	-	-	-
SCHNEIDER (363)	50	100	28	72	0	84,0	8,2	6,0	1,8	47	3	0
MORELL (288)	-	-	-	-	-	64,3	34,5	0	1,2	-	-	-
RING (337)	-	-	5-10	85-90	4-10	-	-	-	-	-	-	-
RÖMER (338)	-	98	14	85	0	64,3	34,5	0	1,2	-	0,12	< 0,05
ALVING (5)	-	-	13	85	0	-	-	-	-	-	-	-
BLAXER (44)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	95,8	4,2	0,3
WHO-Plasma (288)						60,0	29,4	6,5	4,1			

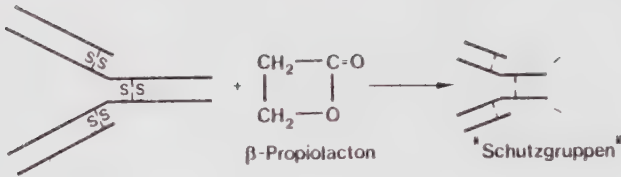


Abb. 4: Schematische Darstellung der Ig-Behandlung mit β -Pro

Reduziertes und alkyliertes Ig

Deutsches Präparat:

- POLYGLOBIN (Cutter-Troponwerke)

Ausländisches Präparat:

- GAMMUNE (Cutter)

Das als HISG (modifiziertes Immunseryumglobulin) bezeichnete Präparat wird aus COHNS Fraktion II durch Reduktion mit Dithiothreitol und anschließende Alkylierung mit Jodacetamid gewonnen. Die Herstellung erfolgt unter physiologischen pH-Bedingungen bei niedriger Temperatur. Durch Ultrafiltration werden niedermolekulare Bestandteile eliminiert. Zur Pufferung und Stabilisierung werden Glykokoll und Maltose zugesetzt. Reduktion und Alkylierung greifen an einer oder mehreren Disulfidbrücken zwischen den schweren Ketten an. Man vermutet, daß durch die Modifizierung dieser Brücken eine erhöhte Flexibilität bewirkt wird, die ihrerseits die Wechselwirkung zwischen Fab und Fc verändert und eine Ausschaltung der antikomplementären Aktivität zur Folge hat (291,396). Die Zusammensetzung der reduzierten und alkylierten Präparate ist in Tabelle XXXIII angegeben.

Tab. XXXIII: Zusammensetzung von reduziertem und alkyliertem Ig
nach verschiedenen Autoren

Autor	Prot. g/l	Ig % d. Prot.	>7S Aggr. %	7S IgG %	3-5S Spalt- produkte %	IgG ₁ %	IgG ₂ %	IgG ₃ %	IgG ₄ %	IgG g/l	IgA g/l	IgM g/l
SCHNEIDER (363)	50	100	24	76	0	-	-	-	-	49,6	0,3	0,1
RÖMER (378)	-	99	10	89	1	70,2	28,2	0 ⁺	1,6	-	0,27	0,1
ALVING (5)	-	-	<20	<80	0	-	-	-	-	-	-	-
WHO- Plasma (288)						60,0	29,4	6,5	4,1			

* IgG₃ ist vermutlich durch die Behandlung alteriert und deshalb nicht nachweisbar

Sulfoniertes Ig

Deutsche Präparate:

- VENIHUO (Behringwerke, Marburg/Lahn)

Ausländische Präparate:

- VENILOH (Teijin, Japan)

In Japan wurde eine Methode entwickelt, bei der durch Sulfonierung Disulfidbrücken zwischen leichten und schweren Ig-Ketten gespalten werden. Standard-Ig wird zu diesem Zweck mit Natriumsulfit und -tetrathionat behandelt. Es folgt Dialyse gegen PBS, Zugabe von PBS und Aminoacetylsäure und Lyophilisierung. Das modifizierte Ig kann sich nach i.v.-Injektion binnen 24 Stunden wieder in die native Form zurückverwandeln, indem sich die Disulfidbrücken wieder schließen (150, 213, 256, 257).

Die Zusammensetzung des sulfonierten Präparates ist in Tabelle XXXIV angegeben.

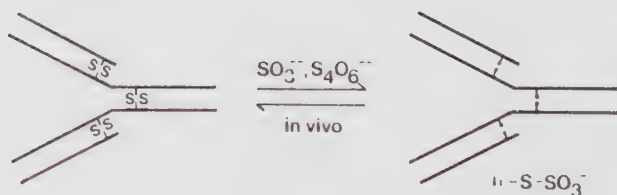


Abb. 5: Schematische Darstellung der Ig-Behandlung durch Sulfonierung

Tab. XXXIV: Zusammensetzung von sulfoniertem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	Ig % d. Prot.	>7S Aggr. %	7S IgG %	3-5 S Spaltprodukte %	IgG ₁ %	IgG ₂ %	IgG ₃ %	IgG ₄ %	IgA g/l	IgM g/l
RING (337)	-	5	H- und L-Ketten:95		-	-	-	-	-	-
MORELL (288)	-	-	-	-	62,6	36,3	0	1,1	-	-
RÖMER (338)	88	15	85	0	69,0	29,0	0 ⁺	1,8	0,32	0,40
WHO- Plasma (288)					60	29,4	6,5	4,1		

⁺ IgG₃ ist vermutlich durch Behandlung alteriert und deshalb nicht nachweisbar

3.3.2.3. Eliminierung von Aggregaten

Die zum Teil sehr schweren Nebenwirkungen, die bei i.v.-Injektion von Standard-Ig oder Ig-Präparationen mit hohen Aggregatanteilen beobachtet werden können, stehen offensichtlich im Zusammenhang mit höhermolekularen Bestandteilen (siehe 3.3.4.). Aus diesem Grund ist man bemüht, Präparate für den i.v.-Gebrauch möglichst frei von Aggregaten zu halten. Eine Reihe von Methoden verzichtet dabei auf enzymatische oder chemische Modifizierung der Ig-Moleküle und versucht, durch verschiedene Präzipitations-, Adsorptions- oder Filtrationsverfahren, teilweise mit Stabilisierung durch Albuminzusatz, die Verträglichkeit zu verbessern. Es liegen Beschreibungen vor über die Verwendung von Polyäthylenglykol und Hydroxyäthylstärke zur Verhinderung der Aggregatbildung und von SiO_2 , QAE-Sephadex oder DEAE-Sephadex zur Adsorption.

Adsorption ohne weitere Behandlung

Ausländische Präparate:

- GAMMONATIV (Kabi Vitrum AC, Stockholm)
- CONDIE (USA)

Intravenös applizierbare Ig-Präparationen ohne jeglichen enzymatischen oder chemischen Zusatz gibt es bisher in der Bundesrepublik Deutschland nicht. Die Präparate der Firma Kabi (Schweden) und Condie (USA) wurden lediglich an DEAE-Sephadex bzw. SiO_2 und QAE-Sephadex adsorbiert. GAMMONATIV (Kabi) ist zusätzlich mit Albumin stabilisiert (338).

Die Zusammensetzung der nicht chemisch oder enzymatisch behandelten Präparate ist in Tabelle XXXV angegeben.

Tab. XXXV: Zusammensetzung der nicht chemisch oder enzymatisch behandelten Ig-Präparate nach verschiedenen Autoren

Autor	Ig % d. Proteins	>7S Aggr. %	7S IgG %	3-5S Spaltprod. %	IgG ₁ %	IgG ₂ %	IgG ₃ %	IgG ₄ %
ROMER (338)	36	6	94	0	61,6	33,0	4,5	0,7
ALVING (5)	-	20/<1 ⁺	?/99 ⁺	0/<1 ⁺	60	30	6	4
WHO- Plasma (288)					60,0	29,4	6,5	4,1

⁺ gilt für Präparat CONDIE

Behandlung mit Polyäthylenglykol (PEG)

Deutsche Präparate:

- Ig HUMAN (7 S) i.v. (Armour Pharma, DRK Hagen,
früher Schura)
- VEHOGLOBULIN I (Thomae)

Ausländische Präparate:

- ENDOBULIN (Immuno, Wien)
- VEHOGLOBULIN I (Grünes Kreuz, Japan)
- CONTINENTAL (USA)

Der Zusatz von Polyäthylenglykol (bei Ig HUMAN (7S) i.v. zusätzlich Hydroxyäthylstärke) dient der Stabilisierung bzw. Verhinderung einer Aggregatbildung während der Herstellung. Die Ig-Moleküle selbst werden bei dem Vorgang nicht alteriert (5, 337, 338, 364).

Die Zusammenstellung der mit Polyäthylenglykol behandelten Präparate ist in Tabelle XXXVI angegeben.

3.3.2.4. Ig-Behandlung nicht angegeben

Deutsche Präparate

- INTRAVENÖSES IMMUNGLOBULIN HUMAN "SCHWAB"
(Deutsche Schwab Reagenzien GmbH)

Tab. XXXVI: Zusammensetzung von Ig-Präparaten mit PEG-Zusatz
nach verschiedenen Autoren

Autor	Prot. g/l	Ig % d.Prot.	>7S Aggr. %	7S IgG %	3-5S Spalt- prod. %	IgG ₁ %	IgG ₂ %	IgG ₃ %	IgG ₄ %	IgG g/l	IgA g/l	IgM g/l
SCHNEIDER (363)	50	100	26	74	0	63,5	29,2	6,2	1,1	48	2	0
RING (337)	-	-	10-15	90-95	0	-	-	-	-	-	-	-
RÖMER (338)	-	88-100	4- 8	92-96	0-1	53,4- 64,1	29,4- 43,3	1,2- 4,8	1,5- 2,6	-	0,1- 0,38	<0,19
MORELL (288)	-	-	-	-	-	63,2	29,4	4,8	2,6	-	-	-
ALVING (5)	-	-	< 5	>95	< 2	-	-	-	-	-	-	-
WHO- Plasma (288)						60,0	29,4	6,5	4,1			

3.3.3. Metabolismus, Serumspiegel, Gewebeverteilung

Mit der i.v. Verabreichung von Ig läßt sich, im Gegensatz zur i.m. Applikation, sofort nach Injektion ein Serumspiegel erreichen, der der Gesamtmenge des injizierten Materials entspricht. Die Halbwertszeit (HWZ) der verschiedenen Ig-Präparationen variiert je nach Art der Modifikation oder Spaltung der Moleküle erheblich. Auch bezüglich der Gewebeverteilung, die einerseits von der Teilchengröße, andererseits von der biologischen Aktivität abhängt, bestehen deutliche Unterschiede.

Standard-Ig

Verabreicht man nicht verändertes Standard-Ig i.v., so ergibt sich bei Beobachtung des Serumspiegels eine Kurve, die das Verhalten von natürlichem Ig wiedergibt. Versuche mit radioaktiv markiertem Standard-Ig, das Probanden i.v. injiziert wurde, ergaben bei der Auswertung eine Kurve mit initial relativ steilem Abfall von 100 % auf ca. 30 % in sechs Tagen, gefolgt von einem weniger steilen Verlauf, der der HWZ von natürlichem Ig entspricht. Das anfänglich rasche Absinken des Serum-Ig-Spiegels wird als Summation von Katabolismus und Umverteilungsphänomenen im Organismus gedeutet. (Siehe 3.2.3.). Nach Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen Intra- und extravaskulärem Raum wird das Ig entsprechend einer HWZ von 21,5 bis 22,9 Tagen aus dem Körper eliminiert (286).

Pepsin-behandeltes Ig

Bei der enzymatischen Behandlung von Standard-Ig mit Pepsin entstehen $F(ab')_2$ -Fragmente und F_c -Fragmente; die F_c -Fragmente werden beim Herstellungsprozeß eliminiert. Daneben findet sich ein geringer Prozentsatz von intaktem IgG im Präparat.

Untersuchungen zur HWZ von derart modifiziertem IgG ergeben wesentlich kürzere Zeitspannen, als für natives IgG.

JANEWAY (193) ermittelte bei vier Gesunden, denen GAMMAVENIN injiziert worden war, für das $F(ab')_2$ -Fragment eine HWZ von 17 bis 18 Stunden und für das intakte IgG von 16,8 bis 17,5 Tagen. Es ließ sich nachweisen, daß eventuell vorhandene F_c -

Fragmente keinen Einfluß auf das metabolische Verhalten der $F(ab')_2$ -Fragmente nehmen. Bei fünf Patienten mit kongenitalem Antikörpermangel, die das gleiche Präparat bekamen, war die HWZ für das $F(ab')_2$ -Fragment lediglich 10 bis 14 Stunden. Im Urin dieser Patienten waren Fc- und $F(ab')_2$ -Fragmente nachweisbar. Insgesamt wurden 1,1 bis 5,4 % des injizierten Materials renal ausgeschieden, davon 60 % innerhalb von 26 Stunden.

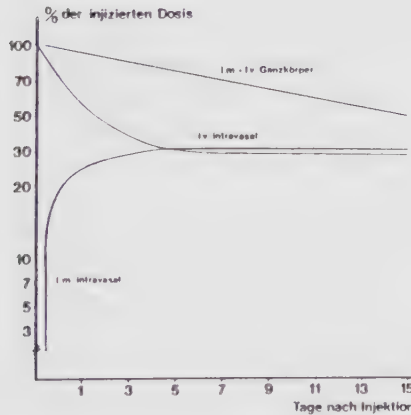


Abb. 6: Verhalten von radioaktiv markiertem Standard-Ig nach i.m. und i.v. Applikation (286)

Ähnliche Resultate zeigten sich bei Beobachtungen von BLÅKER (44) an vier Patienten mit H. Bruton. Der 7S-Bestandteil des Präparates GAMMAVIN (10 %) hatte eine HWZ von 30 bis 36 Stunden, der 5,2S-Bestandteil (90 %) dagegen nur von 12 Stunden. Circa 5 % des Materials wurden durch den Urin ausgeschieden.

HORELL (286) fand bei drei gesunden Probanden intravasale HWZ von 1,70 bis 2,14 Tagen. Die gemessenen Werte lagen fast 60 % unter denen von i.v. appliziertem Standard-Ig. GAMMAVIN unterlag gegenüber dem nativen Ig einem mehr als doppelt so starken Katabolismus. Der prozentuale Anteil des im Intra-vasalraum befindlichen Ig am gesamten injizierten Ig betrug gegenüber dem nativen IgG um 43,5 % weniger.

Bei fünf Patienten mit normalen und verminderten Serum-Ig-Spiegeln fanden japanische Untersucher eine HWZ von 24 Stunden (bei geringen Abweichungen) für GAMMAVIN (261). Andere japanische Angaben belaufen sich auf 1,9 Tage (124).

GRAVINA (142) berichtet über zehn Kinder mit Hypogammaglobulinämie und vier Kinder mit H. Bruton, denen 3 ml/kg GAMMAVIN über einen Zeitraum von über fünf Stunden infundiert wurden. Nach sechs Stunden war der maximale IgG-Serum-Spiegel erreicht, der mit einer HWZ von 14 Stunden abfiel. 48 Stunden später unterschritt der Titer die obere Normgrenze. Ein bei den H. Bruton-Patienten beobachteter IgA-Anstieg war statistisch nicht signifikant. Der IgH-Spiegel blieb konstant. Der Autor faßt zusammen, daß in 24 Stunden etwa 50 % des Ig in den Extravasalraum verlagert worden sind.

Zahlreiche Autoren schließen aus der raschen Elimination von Pepsin-behandeltem Ig aus dem Intra-vasalraum auf eine rasche Diffusion des Materials in den Interstitiellen oder sogar intrazellulären Raum. Es wird daher häufig eben dieses Präparat bei der Therapie von solchen akuten Zuständen empfohlen, bei denen ein möglichst rascher Wirkungseintritt im Interstitiell- oder Intrazellulärraum erreicht werden soll (44, 142, 193, 261).

Bisher liegen nur zwei Untersuchungen über die Gewebeverteilung von Pepsin-behandeltem Ig vor. ROHLEBERGER (339) infundierte Patienten, die sich langdauernden Leber-OP unterziehen mußten, 4 ml/kg GAMMAVENIN mit hohem Tetanus-Ak-Gehalt während der OP. Vor der Infusion und 30 bis 120 Minuten danach wurden Leberbiopsien entnommen. Es erfolgte eine Beschichtung der Gewebeschnitte mit Tetanustoxoid und anschließend Antitetanustoxoid vom Kaninchen. Daran schloß sich eine Inkubation mit markiertem Anti-Kaninchen-IgG-Serum an. Mit Hilfe einer Peroxidasereaktion ließen sich dann eventuell vorhandene Tetanus-Ak mikroskopisch nachweisen. Die Untersucher fanden tatsächlich intrazellulär lokalisierte Tetanus-Ak in den Biopsien nach GAMMAVENIN-Infusion, wohingegen die Kontrollschnitte negativ waren. Es wird darauf hingewiesen, daß, da es sich um eine spezifische immunologische Nachweismethode handelt, keine Metaboliten, sondern nur biologisch intakte Ig-Fragmente nachgewiesen werden können.

Bei der zweiten Untersuchung über die Gewebeverteilung wurden zwei Probanden vor und drei Stunden nach GAMMAVENIN-Infusion Rektumbiopsien entnommen. Die verabreichte Ig-Menge betrug 10 g. Die Immunfluoreszenzmikroskopischen Befunde ergaben keinerlei Unterschiede zwischen Kontrollschnitt und Versuchsschnitt. Der Autor folgert aus diesem Ergebnis, daß die schnelle Eliminierung von GAMMAVENIN aus dem Intravasalraum nicht durch eine Anreicherung im Gewebe, sondern durch eine schnelle Metabolisierung und Ausscheidung bedingt ist (39).

Tab. XXXVII: HWZ von GAMMAVENTH nach verschiedenen Autoren

Autor	n	Diagnose	HWZ h	Methode
JAHEWAY (193)	4	gesund	17-18	125/131j
JAHEWAY	5	Hypog.	10-14	?
BLÄKER (44)	4	H. Bruton	Fe:30-36	MANCINI
BLÄKER			F(ab') ₂ :12	MANCINI
HORELL (286)	3	gesund	41-51	125/131j
HATSUNOTO (261)	5	3 gesund 2 Hypog.	24	Diphth.+ Tetanus-Ak
GRAVINA (142)	14	4 H.Bruton 10 Hypog.	14	?
FUJIKOSHI (124)	?	?	46	?

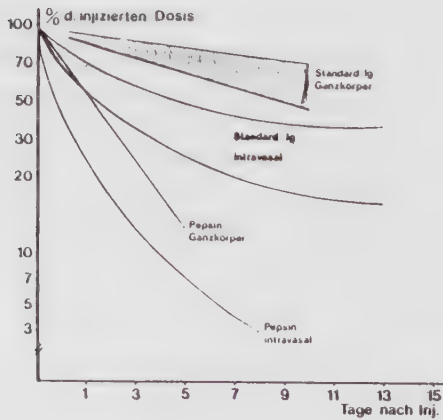


Abb. 7: Verhalten von Pepsin-behandeltem Ig nach i.v. Injektion bei drei Probanden (286, 288)

Plasmin-behandeltes Ig

Die Behandlung von Standard-Ig mit Plasmin ergibt ein Gemisch aus Fab-Fragmenten, Fc-Fragmenten und intakten IgG-Molekülen, die vornehmlich aus den Subklassen IgG₂ und IgG₄ stammen. Das Verhalten dieser Bestandteile im menschlichen Organismus nach i.v. Injektion läßt theoretische Schlüsse auf die therapeutische Anwendbarkeit des Präparates zu.

BARANDUH (20) untersuchte an sieben Patienten mit verschiedenen internistischen oder chirurgischen Erkrankungen die intra- und extravasale Verteilung von Plasmin-behandeltem Ig, das radioaktiv markiert worden war. Jeder Proband bekam gleichzeitig markiertes Standard-Ig verabreicht. Während der ersten vier bis fünf Tage fiel die intravaskulär nachweisbare Aktivität des markierten Plasminpräparates bis auf ca. 15 % der injizierten Dosis ab, während das Standard-Ig einen deutlich geringeren Abfall zeigte. Auch die über dem ganzen Körper gemessene Aktivität verringerte sich in dieser Zeit beim Plasmin-Ig stärker als beim Standard-Ig, allerdings war hier die Differenz geringer. In der Folgezeit stellte sich die Aktivitätsabnahme bei beiden Ig-Präparaten auf eine feste HWZ von durchschnittlich 22 Tagen ein, sowohl im Intra-vasalraum, als auch auf den Ganzkörper bezogen. Bei zwei der Patienten, die vor der Behandlung erhöhte IgG-Serumspiegel hatten, lagen die Werte für die HWZ von beiden Präparaten unter dem Durchschnitt. Dies bestätigt das wiederholt beobachtete Phänomen, daß bei erhöhten Ig-Spiegeln der Ig-Katabolismus gesteigert ist (siehe 3.2.3.).

Das Verhalten der intakten IgG-Bestandteile und Fc-Fragmente im Plasmin-Präparat wurde an drei weiteren Patienten untersucht. Für den 7S-Bestandteil ergab sich bei zwei Patienten mit Herzinfarkt bzw. Hepatitis eine HWZ von 21,5 und 26 Tagen, ein Patient mit rheumatoider Arthritis katabolisierte das IgG mit einer HWZ von 13,5 Tagen. Bei dieser Erkrankung sind ebenfalls Erhöhungen des Ig-Katabolismus bekannt (71). Die HWZ für das Fc-Fragment betrug 8 und 9,5 Tage für die ersten beiden Patienten und 6 Tage für den letzteren.

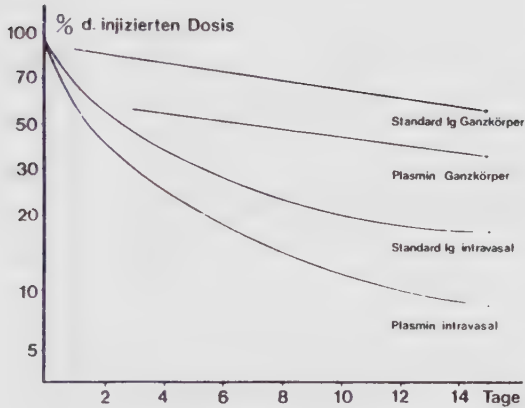


Abb. 8: Verhalten von Plasmin-behandeltem Ig nach i.v. Injektion bei sieben Patienten (20)

In einer weiteren Studie (193) wurde jeweils zwei Probanden aus Plasmin-behandeltem Ig isoliertes radioaktiv markiertes IgG, Fab-Fragment oder Fc-Fragment sowie Standard-Ig injiziert. Für das Intakte IgG ergab sich eine HWZ von 16 Tagen, die Verteilung von Intravasaler und extravasaler Aktivität war nahezu identisch mit der des Standard-Ig. Die Konzentration der Fab-Fragmente verringerte sich mit einer HWZ von fünf Stunden. Innerhalb von 72 Stunden fanden sich über 80 % der Aktivität im Urin; davon waren nur 0 bis 5 % an Proteinen gebunden, was der Autor als Ausdruck einer in vivo-Katabolisierung vor der Ausscheidung wertet. Die Fc-Fragmente hatten eine HWZ von 42,5 Stunden. 75 % der Aktivität wurden innerhalb 72 Stunden renal ausgeschieden, 50 % waren an Proteinen gebunden. Bei weiteren fünf Patienten, die wiederholt Plasmin-

verdautes Ig in drei- bis vierwöchentlichen Abständen infundiert bekamen, ließ sich eine HWZ für das IgG (gemessen als Diphtherie- und Tetanus-Ak) von 17 bis 19 Tagen errechnen.

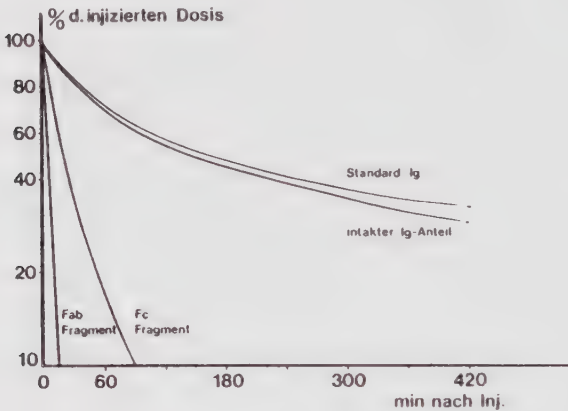


Abb. 9: Verhalten der Ig-Fragmente von Plasmin-behandeltem Ig nach i.v. Injektion (193)

Untersuchungen von ROSSIPAL (343) an einem Jungen mit H. Bruton ergaben eine HWZ von 15 bis 19 Tagen für das Plasmin-behandelte Präparat. Die Konzentration des IgG nahm bereits innerhalb weniger Stunden nach Injektion stark ab: Nach einer Stunde waren 7,6 %, nach zwei Stunden 11 % und nach sechs Stunden 25,8 % des zugeführten Ig in den Extravasalraum übergetreten. Ein Verteilungsgleichgewicht zwischen Intra- und Extravasalraum stellte sich nach drei Tagen ein. Insgesamt waren 68 bis 69 % der zugeführten IgG-Menge in den Extravasalraum abgeflossen. Zusätzlich wurde der Serum-Ig-Anstieg nach Verabreichung verschiedener Ig-Dosen bestimmt: Bis zu einer Dosis von 200 ml/kg zeigte sich ein linearer Serum-Ig-Anstieg von je 200 mg% pro verabreichte 100 ml/kg. Bei höheren Dosen war der Serum-Ig-Anstieg geringer (siehe Abb. 10).

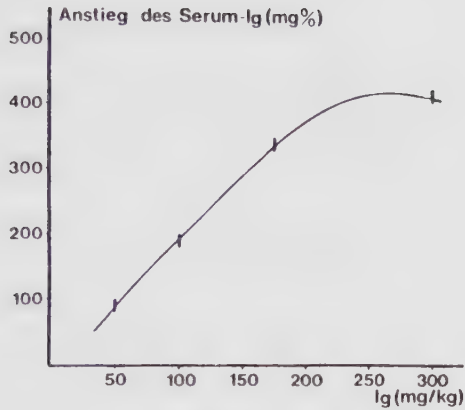


Abb. 10: Anstieg des Serum-IgC-Spiegels nach i.v. Gabe verschiedener Dosen von Plasmin-behandeltem Ig (343)

Tab. XXXVIII: HWZ von Plasmin-behandeltem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	n	Gesamt-Ig d	Fab h	Fc h	IgG d	Standard-Ig d	Methode
BARANDUN	7	22 ± 6				22 ± 5	125/131 _J
" (20)	3		-	6-9,5	13,5-26	22 ± 5	"
JANFWAY	5	17-19					Dipht. + Tetanus-Ak
" (193)	2		5	42,5	16	19,4	125/131 _J
ROSSIPAL (343)	1	15-19					

Bei pH 4 behandeltes Ig

Die Behandlung von Ig bei niedrigem pH ohne oder mit geringem Pepsin-Zusatz (1:10 000) führt zu einer relativ geringen Verkürzung der in vivo-HWZ. Gegenüber dem früher produzierten GAMMAGLOBULIN I.V. SRK (Human) erweist sich das neue Präparat IMMUNGLOBULIN SRK (Human) (identisch mit SANDOGLOBULIN) in Hinsicht auf Lagerungseigenschaften und Verhalten im Organismus als überlegen.

MORELL (286) fand für die beiden Präparate bei fünf Normogammaglobulinämikern und einem Agammaglobulinämiker eine gegenüber Standard-Ig nicht veränderte HWZ. Die HWZ bei dem Patienten mit Ak-Mangel war mit 27 Tagen für das neue Präparat besonders lang. Der Katabolismus im ganzen Körper war beim alten Präparat gegenüber nativem Ig um 18,1 %, beim neuen Präparat um 5,3 % erhöht. Im Gefäßraum befanden sich im Vergleich zum Standard-Ig beim alten pH 4-Präparat 18,6 % weniger und beim neuen 5,8 % weniger. Der Autor bezeichnet beide bei pH 4 behandelten Ig-Präparationen, insbesondere das neue, aufgrund dieser Ergebnisse als dem Standard-Ig vergleichbar.

20 Patienten, von denen 12 angeborene oder erworbene Ig-Ver-minderungen hatten, bekamen, nach einer Veröffentlichung von HANSI (158), 49 Ig-Infusionen. Nach einem anfänglichen Konzentrationsabfall von 20 %, der Verteilungsphänomenen zugeschrieben wird, wurde das Ig mit einer HWZ von 20 bis 23 Tagen eliminiert.

Wesentlich höhere Werte für die HWZ von bei pH 4 behandeltem Ig wurden bei einer Studie von LUTHARDT (251) errechnet: sieben Patienten bekamen 23 Infusionen, wobei 17 der Infusionen zu einem Ig-Serum-Spiegel führten, der unter dem errechneten Wert lag. Bei sechs Fällen lag der tatsächliche Wert über dem theoretisch erwarteten Titer. Der Autor erklärt diese offensichtlich zu hoch gemessenen Werte mit der Möglichkeit, daß Blut aus der gleichen Vene entnommen worden sein könnte, in die die Infusion erfolgt war. Bei zwei Patienten mit H. Bruton und Hyper-IgM-Syndrom ergaben sich für die intravasale HWZ erstaunlich hohe Werte von 25 bis 49 Tagen. Der Untersu-

cher beobachtete eine schnellere IgG-Elimination bei initial hohen Serum-Ig-Spiegeln und eine Erhöhung der HWZ bei anfänglich niedrigen Ig-Spiegeln.

HARTWICH (163) beobachtet bei 12 Patienten mit sekundärem Ak-Mangel aufgrund maligner Erkrankungen des lymphatischen Systems nach Infusion von 6 g SANDOGLOBULIN einen durchschnittlichen IgG-Anstieg um 30 %. Nach einer Woche lagen die Titer im Mittel noch 10 % über dem Ausgangswert.

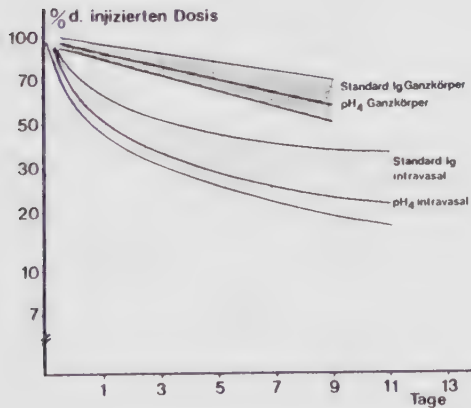


Abb. 11: Verhalten von bei pH 4 behandeltem Ig nach i.v. Applikation (286, 288)

Bei insgesamt 175 Ig-Behandlungen mit SANDOglobulin, die im Rahmen einer multizentrischen Studie durchgeführt wurden, konnte pro übertragene Einheit von 3 g Ig ein medianer Serum-IgG-Anstieg von 112,5 mg% beobachtet werden. Bezogen auf den mit Hilfe des geschätzten Plasmavolumens errechneten theoretischen IgG-Anstieg bei diesen Patienten, ergab sich eine durchschnittliche in vivo "recovery" von 82,9 %. Konzentrationsänderungen der anderen Ig-Fraktionen waren nicht zu registrieren. Die aus dem Konzentrationsabfall errechnete HWZ des Präparates lag im Mittel bei 23 Tagen (157). Weitere Angaben über die HWZ bei pH 4 behandeltem Ig betragen 20 Tage (171), 21 Tage (74) und 19 bis 34 Tage (285).

Tab. XXXIX: HWZ von bei pH 4 behandeltem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	n	Diagnose	HWZ d	Methode
MORELL (286)	4	gesund	10,8-14,7 / 12,6 ⁺	125/131J
HITZIG (171)	9	gesund	20	?
SCHNOZ (74)	?	?	22	?
HANSI (158)	20	12 Ak-Mangel	20 -23	Nephelometrie
LUTHARDT (251)	2	Ak-Mangel	25 -49	"
HANSI (157)	175	versch.	23	?
MORELL (285)	4	Ak-Mangel	19 -34	Immunelektrophorese

⁺ Standard-Ig

β -Propiolacton-behandeltes Ig

Das bei der Behandlung von Standard-Ig mit β -Pro entstehende Produkt enthält chemisch modifizierte Ig-Moleküle, deren in vivo-HWZ gegenüber intaktem IgG verkürzt ist.

HORELL (286) untersuchte an drei Probanden Plasma-HWZ, Katabolismus und Verteilung von INTRAGLOBIN. Die HWZ lag mit 7,7 Tagen 37,4 % unter dem Kontrollwert für Standard-Ig. Die Messung des Verhaltens des radioaktiv-markierten Ig im ganzen Körper ergab einen gegenüber intaktem IgG um 41 % erhöhten Katabolismus. Im Gefäßraum fanden sich im bezug auf das gesamte injizierte Material 15,2 % mehr chemisch modifiziertes Ig als Standard-Ig. Dieses Phänomen der relativ erhöhten Ig-Konzentration im Intravasalraum wurde bei keiner der anderen untersuchten Präparationen (pH 4, Sulfonierung, Pepsin, PEG) beobachtet.

Einzelfalluntersuchungen an Patienten mit Dysgammaglobulinämie II (399) und H. Bruton (219) ergaben für INTRAGLOBIN Serum-HWZ von 14 bzw. 17 Tagen.

Eine weitere Untersuchung an vier Agammaglobulinämikern führte bei gleicher Untersuchungstechnik zu anderen Ergebnissen: Die gemessenen HWZ variierten von 4,2 bis 12,4 Tagen (44).

ROSSIPAL (343) beobachtete bei einem Jungen mit M. Bruton in Abhängigkeit von der initialen IgG-Serum-Konzentration eine HWZ von 21 Tagen (Initial 335 mg%) bis 26 Tagen (Initial 170 mg%).

Diese Korrelation zwischen IgG-Serumspiegel und Katabolismus bestätigten auch Untersuchungen von KARITZKY (201) an einem Patienten mit Dysgammaglobulinämie I: Bei initialer IgG-Konzentration von 260 mg% wurde eine HWZ von 14,4 Tagen gemessen, bei 82 mg% Ausgangskonzentration betrug sie 27 Tage.

BARANDUN (29) kam bei Verwendung von markiertem Ig auf durchschnittliche Werte von 15 Tagen.

Ein möglicherweise wichtiges Anwendungsgebiet für Ig ist die Behandlung von infektiösen Erkrankungen des ZNS. Normalerweise finden sich im Liquor 0,1 bis 0,45 % des im Serum nachweisbaren Ig (303). Bei Störung der Blut-Hirn-Schranke jedoch können Ig-Moleküle in vermehrtem Maße in den Liquorraum diffundieren. NEU (303) untersuchte das Verhalten von INTRAGLOBIN mit hohem Anti-HBs-Titer bei vier Patienten mit neurologischen Erkrankungen ohne Schrankenstörung, fünf Patienten mit leichter und drei Patienten mit ausgeprägter Schrankenstörung. In der ersten Gruppe konnte man 0 bis 0,78 % des im Serum vorhandenen Anti-HBs-Titers nachweisen, in der zweiten Gruppe waren es 0 bis 1,38 % und in der dritten 0,78 bis 3,83 %. Aus diesem Ergebnis schließt der Autor, daß bei eitrigen und viralen Infekten des ZNS B-Pro-behandeltes Ig in den Liquorraum zu penetrieren vermag, wenngleich die bei i.v. Applikation erreichbaren Liquor-Spiegel im Vergleich zur intrathekalen Verabreichung wesentlich geringer sind (siehe dazu auch 3.3.5.2.5.).

Die einzige Untersuchung zur Gewebeverteilung von B-Pro-behandelten Ig zeigte negative Ergebnisse. Zwei Probanden wurden vor und drei Stunden nach Injektion von 10 g INTRAGLOBIN Rektumschleimhautbiopsien entnommen. Bei der immunfluoreszenztechnischen Ak-Suche fand sich kein Unterschied zwischen den verschiedenen Gewebeschnitten (33).

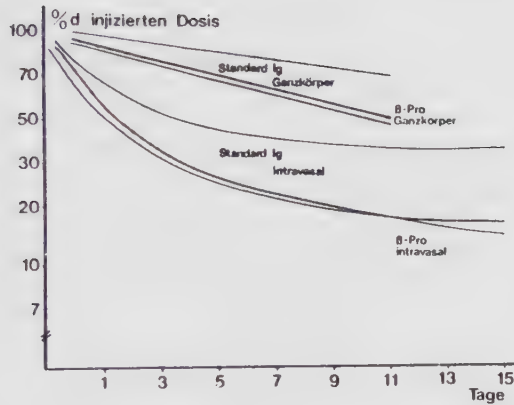


Abb. 12: Verhalten von β -Pro-behandeltem Ig nach i.v. Injektion (286, 288)

Tab. XXXX: HWZ von β -Pro-behandeltem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	n	Diagnose	HWZ d	Methode
BLÄKER (44)	4	H. Bruton	4,2-12,4	IgG Mancini, Tetanus Ak
MOORELL (286)	3	gesund	7,7/12,3 ⁺	125/131 _J
STANGL (398)	1	Dysq. II	14	IgG Mancini
KORIHUBER (219)	1	H. Bruton	17	Tetanus Ak
ROSSIPAL (343)	1	H. Bruton	21 -26	IgG Mancini
KARITZKY (201)	1	Dysq. I	14,4-27	IgG Mancini
BARANDUN (29)	?	?	15	125/131 _J

+ Standard-Ig

Reduziertes und alkyliertes Ig

Die Behandlung von nativem Ig durch Dithiotreitol und Jod-acetamid führt zur Reduktion und Alkylierung der Moleküle. Bisher liegen nur wenige Untersuchungen über die in vivo-HWZ derart veränderter Ig vor.

Bei fünf Patienten mit idiopathischer Hypogammaglobulinämie wurde mit Hilfe einer ^{125}J -Markierung eine HWZ von 15,5 bis 28,7 Tagen gemessen. Der Durchschnitt betrug 22,4 Tage. Die fraktionierte katabolische Umsatzrate schwankte zwischen 5,7 % und 10 % und lag im Mittel bei 7 % pro Tag (291).

Neun Patienten mit primären B-Zell-Defekten erhielten bei einer anderen Untersuchung 100 Infusionen eines reduzierten und alkylierten Ig-Präparates. Die Ig-Zufuhr steigerte die Ak-Serum-Spiegel um durchschnittlich 248 % unmittelbar nach der Infusion (150 mg/kg). 24 Stunden später waren die Werte auf 172 % abgesunken. Dieser 30%ige Abfall wird von den Autoren Verteilungsphänomenen, Gewebefindung und Katabolisierung zugeschrieben (320).

Eine Auswertung verschiedener Studien ergibt für die Ig-Präparation GAMMUNE eine HWZ von 28 bis 30 Tagen, bei einigen Patienten 35 Tagen (310).

PREIKSALTIS (326) behandelte 13 Patienten, bei denen eine Herztransplantation durchgeführt wurde, nach randomisierter Verteilung mit Standardtherapie oder zusätzlich mit 20 ml/kg GAMMUNE 24 Stunden post-OP und dann wöchentlich über zehn Wochen. Da bei Herz-OP Cytomegalievirusinfekte (CMV) eine wesentliche Rolle spielen (Virusübertragungsrisiko pro Bluteinheit: 2,7 %), wurden Ak-Titer gegen dieses Virus bestimmt. Sechs Patienten waren seronegativ, sieben seropositiv für CMV-Ak, diese beiden Gruppen wurden getrennt randomisiert. Im Ig-Präparat wurde ein spezifischer Ak-Titer von 1:30 000 gemessen. Bei den anfänglich seronegativen Patienten konnten nach Ig-Infusion CMV-Ak-Titer von 1:10 000 bis 1:30 000 nachgewiesen werden. Acht Wochen nach der letzten Infusion waren noch immer spezifische Ak nachweisbar. Bei den seropositiven

Patienten war keine signifikante Änderung nach Ig-Gabe zu verzeichnen.

WHISTON (456) testete das gleiche Präparat bei 14 Patienten, die Knochenmarkstransplantationen bekommen hatten. Auch in diesen Fällen wurden die Ak-Titer gegen CHV-Virus bestimmt, das als häufigster Erreger der bei 40 % aller Knochenmarkstransplantationen entstehenden Pneumonie gilt. Es wurden zwei Ig-Chargen verwendet, eine mit einem Anti-CHV-Ak-Titer von 1:10 000, eine weitere mit einem Anti-CHV-Ak-Titer von 1:30 000. Eine Infusion von 10 oder 20 ml/kg Ig führte nahezu zu einer Verdoppelung des Serum-IgG-Spiegels. In den folgenden sieben Tagen fielen die Werte in den Normbereich ab, wo sie 14 Tage lang blieben. Die wiederholte Verabreichung von 5 ml/kg Ig steigerte den Serum-IgG-Spiegel dagegen um nur 621 mg% und die erhöhten Spiegel hielten sich nur für drei bis vier Tage.

Tab. XXXXI: HWZ von reduziertem und alkylisiertem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	n	Diagnose	HWZ d
HOZEN (291)	5	Hypog.	15,5-28,7
OCHS (310)	?	?	28 - 35

Sulfoniertes Ig

HWZ im Gefäßsystem, Katabolismus und prozentuale Verteilung zwischen Intra- und Extravasalraum des sulfonierten Ig wurden von MORELL (286) an vier Probanden getestet. Gegenüber Standard-Ig, das eine intravaskuläre HWZ von 16,56 Tagen hatte, war die HWZ der Präparation um 31,6 % verkürzt, sie betrug im Schnitt 11,33 Tage. Der Katabolismus des radioaktiv

markierten, sulfonierten Ig war im Vergleich zu nativem Ig um 97,9 % höher. Bezüglich des prozentualen intravasalen Anteils der injizierten Ig-Gesamtmenge ergab sich für die Präparation ein um 19,6 % geringerer Wert als für Standard-Ig.

KOBAYASHI (213) beobachtete bei 48 Patienten mit primären Immundefekten nach Infusion von 100 mg/kg des sulfonierten Ig einen initialen Serum-Ig-Anstieg auf 200 mg/dl. Nach einer Woche war der Wert auf 100 mg/dl, nach einer weiteren Woche auf 70 mg/dl abgesunken. Bei weiteren acht Patienten fand sich nach Verabreichung der gleichen Ig-Menge ein initialer Serum-Ig-Anstieg auf 230 mg/dl, der nach 24 Stunden auf 160 mg/dl sank und nach mehreren Wochen noch 70 mg/dl betrug. Der initiale Abfall der Serumwerte deckt sich mit den auch bei anderen Ig-Präparationen beobachteten Verläufen, die Verteilungsphänomenen zugeschrieben werden. In beiden Untersuchungen erfolgte keine Berechnung der HWZ. Lediglich bei einem Patienten mit erniedrigtem IgG-Serum-Spiegel wurde vom gleichen Autor eine HWZ von 24 Tagen gemessen.

Andere Beobachtungen an drei Patienten mit M. Bruton ergaben ähnliche Werte für die HWZ: Die Berechnungen ergaben 24 bis 26 Tage (275). Die Auswertung von 24 Infusionen des neuen Präparates VENIMHUN ergab folgende Aussagen: neun Infusionen führten zu einem Serum-IgG-Anstieg, der unter 90 % der errechneten Werte lag. Bei vier Behandlungen beobachtete man einen Anstieg von über 110 % des Erwartungswertes (es wird eine nicht ausreichende Durchmischung angenommen). Die übrigen elf Infusionen führten zu einem Serum-IgG-Anstieg um 90 bis 110 % des errechneten Wertes (132).

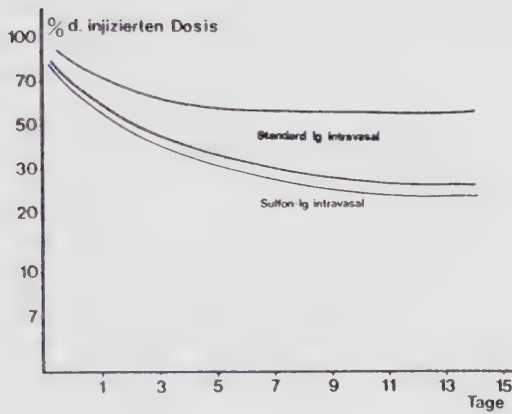


Abb. 13: Verhalten von sulfoniertem Ig nach i.v. Applikation bei vier Probanden

Tab. XXXXII: HWZ von sulfoniertem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	n	Diagnose	HWZ d	Methode
HIYASAKI (275)	3	H. Bruton	24 - 26	?
MORELL (286)	4	gesund	11, 33/16, 56 ⁺	125/131J
KOBAYASHI (213)	1	Hypoq.	24	?

⁺ Standard-Ig

Adsorption ohne weitere Behandlung

Über das Verhalten von nicht chemisch oder enzymatisch behandeltem Ig nach i.v. Injektion gibt es keine Veröffentlichungen. Lediglich für ein Präparat, das chromatographisch aus Silizumdioxyd-behandeltem Plasma durch Adsorption an QAE-Sephadex gewonnen wird, ist eine HWZ von 18 bis 28 Tagen ohne weitere Ausführung der Probendenauswahl und Methodik beschrieben (80).

Polyäthylenglykol-behandeltes Ig

Bei 20 Kindern mit frühkindlichem Ak-Mangel wurden die IgG-, IgM- und IgA-Werte vor und 24 Stunden nach Injektion von 200 bis 450 mg/kg PEG-behandeltem Ig (HUMAN-Ig (i.v.)) bestimmt. Der IgG-Spiegel stieg im Durchschnitt von 288 mg% auf 763 mg% an, der IgA-Spiegel erhöhte sich von 27 mg% auf 34 mg% und der IgM-Spiegel blieb konstant. Bei 17 immundefizienten Kindern und Erwachsenen stieg der IgG-Spiegel 24 Stunden nach Verabreichung des Präparates von 74 mg% auf 800 mg%. Der IgA-Spiegel zeigte nur bei zwei Patienten einen geringen Anstieg, IgM fiel insgesamt sogar ab. An drei Agammaglobulinämikern wurde die HWZ des PEG-behandelten Ig durch Bestimmung der Tetanus-Ak auf drei bis vier Wochen festgelegt (107).

3.3.4. Verträglichkeit

3.3.4.1. Einteilung der Unverträglichkeitsreaktionen

Bei der i.v. Injektion oder Infusion von humanem Ig kann es, insbesondere bei agammaglobulinämischen Patienten, zu Unverträglichkeitsreaktionen verschiedenster Ausprägung kommen. Vor allem die i.v. Applikation von unbehandeltem Standard-Ig führt häufig zu unerwünschten Reaktionen. Aber auch bei den modifizierten Ig-Präparationen wurden wiederholt Zwischenfälle beschrieben.

Grundsätzlich lassen sich drei Arten von Reaktionen auf Ig-Infusion unterscheiden, nämlich die Sofort- oder anaphylaktoide Reaktion (24, 133), auch toxische Reaktion genannt

(159), die inflammatorische (phlogistische) Reaktion und die Überempfindlichkeitsreaktion (24, 133). Nach BARANDUN (24) zeichnen sich diese Formen durch folgende Kriterien aus:

A Sofort- oder anaphylaktoide Reaktion

Symptomatik

Diese Form der Ig-Mebenwirkung hat in der Praxis die größte Bedeutung. Sie äußert sich klinisch in Symptomen wie Flush, Oppressionsgefühl, Dyspnoe, Rückenschmerzen, Hausa, Erbrechen, Diarrhoe, Fieber, Schüttelfrost, RR-Abfall, Bewußtlosigkeit. Diese Erscheinungen können bereits nach Infusion weniger Tropfen der Ig-Lösung auftreten. Laborchemisch läßt sich ein Abfall der hämolytischen Komplementaktivität, sowie ein Anstieg von C_3 -Fragmenten nachweisen.

Betroffene Patienten

Reaktionen vom Soforttyp werden meistens bei Agammaglobulinämikern beobachtet, die zuvor nicht mit Ig behandelt wurden. Unter Standard-Bedingungen reagieren diese Patienten auf Infusion IgG-aggregatreicher Lösungen regelmäßig mit anaphylaktoiden Erscheinungen (17, 23). Vollsubstituierte Immundefiziente und immunologisch Gesunde zeigen im allgemeinen keine derartigen Reaktionen.

Ursache

Als Ursache für diese Nebenwirkungen bei Patienten mit Immundefekten werden Ig-Aggregate mit komplementaktivierenden Eigenschaften angenommen. Die Beteiligung des Komplementsystems spiegelt sich auch im Abfall der hämolytischen Komplementaktivität, sowie im Anstieg von C_3 -Fragmenten im Blut der Betroffenen wieder. Wahrscheinlich ist bei der Reaktion nach neueren Untersuchungen neben dem klassischen zusätzlich auch der alternative Weg der Komplementaktivierung beteiligt (189). Nicht alle IgG-Aggregate sind gleichermaßen in der Lage, anaphylaktoide Reaktionen auszulösen. So soll z.B. durch die Behandlung von Ig bei pH 4 die antikomplementäre Aktivität ausgeschaltet werden können.

Bisher gibt es nur hypothetische Erklärungen für das Phänomen, daß Ig-Aggregate ausgerechnet bei Agammaglobulinämikern

solche Reaktionen auslösen, obwohl gerade diese Patienten zu einer immunologischen Reaktion nicht in der Lage sind. BARANDUINI weist darauf hin, daß bei absolutem Ig-Mangel 7S-IgG weder in den Körperflüssigkeiten, noch an den Oberflächen IgG-bindender Zellen (Makrophagen, Lymphozyten, Thrombozyten, Basophile, Mastzellen etc.) zu finden ist. Möglicherweise weisen die Fc-Rezeptoren eben dieser Zellen eine besonders starke Affinität zu IgG-Aggregaten (und Immunkomplexen) auf, insbesondere dann, wenn diese Aggregate Komplementkomponenten (C 3b) tragen. Die Bindung solcher Aggregate an Zellen, die Histamin, Serotonin oder andere biogene Amine speichern, könnte zu einer Freisetzung vasoaktiver Substanzen und so zu anaphylaktoiden Symptomen führen. Diese Hypothese würde auch die Beobachtung erklären, daß Agammaglobulinämiker unter 7S IgG-Substitution weniger starke Reaktionen auf Ig-Infusion zeigen.

Toxische Nebenwirkungen von Ig-Präparationen sind auch möglich, wenn sich in den Ig-Lösungen aktive Substanzen wie Präkallikreinaktivator, Kallikrein, Pyrogene, Plasmin und andere befinden. Solche Verunreinigungen können zu direkt ausgelösten Sofortreaktionen führen (133).

B Inflammatorische (phlogistische) Reaktionen

Symptomatik

Eine oder mehrere Stunden nach Infusionsbeginn können sich die Symptome der phlogistischen Reaktion zeigen. Sie bestehen in Müdigkeit, Frösteln, Nausea, lokalen Schmerzen, Schüttelfrost, Diarrhoe, raschem Temperaturanstieg, sowie in einer Erhöhung der peripheren Leukozytenzahlen, C 3c-, C 3d- und Faktor B-Erhöhung, Exazerbation bestehender lokal entzündlicher Prozesse (Arthritis, Bronchitis, Lungeninfiltrate, Erythem etc.) u.a. Die subjektiven Erscheinungen bilden sich im allgemeinen ohne spezielle Behandlung in Stunden zurück, die objektiven Parameter sind in ein bis zwei Tagen rückläufig.

Betroffene Patienten

Auch diese Nebenwirkungen zeigen sich meist bei zuvor nicht mit Ig behandelten Agammaglobulinämikern. Aber auch immunologisch Gesunde können in der Initialphase einer generalisierten Infektion im Stadium der Antigenämie mit diesen Symptomen reagieren.

Ursache

Als Ursache für phlogistische Reaktionen wird ein hoher Blut- und Gewebespiegel an freiem Ag angenommen. BARANDUN bezeichnet diesen Zustand als "antigen overload". Schnelle Infusion großer Ak-Mengen, die die korrespondierenden freien Ag binden können, führt zu einer entzündlichen Reaktion als Folge der Bildung von Ag-Ak-Komplexen mit Aktivierung des Komplementsystems. Diese Erklärung macht verständlich, warum nicht substituierte Agammaglobulinämiker, die einer Antigenämie nicht durch entsprechende immunologische Reaktionen begegnen können, besonders betroffen sind.

Nebenwirkungen vom inflammatorischen Typ sind nur bei Infusion intakter IgG-Moleküle möglich. Aus diesem Grund wird bisweilen der Therapie mit $F(ab')_2$ -Fragmenten der Vorzug gegeben (379).

C Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen können beobachtet werden, wenn Ig-Empfänger Ak gegen Immunogene Substanzen im verabreichten Präparat haben. Meist treten solche Reaktionen bei wiederholter Behandlung mit Ig, Blut oder Plasma auf. In diesem Zusammenhang nimmt die IgA-Unverträglichkeit die wichtigste Stelle ein. Sie tritt bei IgA-defizienten Patienten auf, die bei mehrmaliger Verabreichung IgA-haltiger Präparate Anti-IgA-Ak entwickelt haben (siehe dazu 3.4.1.3.2.). Hypersensitivitätsreaktionen gegen andere Substanzen wurden vereinzelt beobachtet (182, 445), sind aber selten. Reaktionsformen vom Überempfindlichkeitstyp können lebensbedrohlich sein und stellen eine absolute Kontraindikation für die Verabreichung des gleichen Präparates dar.

Tab. XXXXIII: Nebenwirkungen bei i. v. Ig-Applikation (24, 440)

Reaktionsform	Betroffene	Ursache	Symptome
Anaphylaktoide Reaktion	Agammaglobulinämiker ohne Ig-Behandlung	IgG-Aggregate	Flush, Oppressionsgefühl, Dyspnoe, Rückenschmerzen, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Fieber, Schüttelfrost, RR-Abfall, Bewußtlosigkeit, hämolytische C-Aktivität ↓, C ₃ -Fragment ↑
Phlogistische Reaktion	Agammaglobulinämiker ohne Ig-Behandlung; Beginn generalisierter Infektionen	"Ag-overload"	Müdigkeit, Frösteln, Übelkeit, lokale Schmerzen, Schüttelfrost, Fieber, Diarrhoe, Exazerbation lokal entzündlicher Prozesse, Leuko ↑, C _{3c} ↑ Faktor B ↑, C _{3b} ↑
Überempfindlichkeitsreaktion	Patienten mit Ak gegen immunogene Substanzen	Ak gegen immunogene Substanzen v.a. IgA	Erythem, Pruritus, Unruhe, Dyspnoe, Zyanose, RR-Abfall, anaphylaktoide Symptome (bis lebensbedrohlich)

3.3.4.2. Verträglichkeit der Präparationen im einzelnen

Standard-Ig

Die i.v.-Injektion oder Infusion von Standard-Ig mit normalem Aggregatgehalt führt, vor allem bei immundefizienten Patienten, zu teilweise sehr ernsten Nebenwirkungen. Schwere toxische Reaktionen nach i.v. Injektion von Ig, die JAHFWAY (192) erstmals 1948 beschrieb, wurden später auch von zahlreichen anderen Autoren beobachtet.

Bei 70 gesunden und kranken Probanden, denen unter Standard-Bedingungen eine 1,45 %ige Standard-Ig-Lösung verabreicht wurde, traten klinische Zeichen einer Unverträglichkeit in 30 % der Fälle auf (17).

BARANDUN (22) berichtet, daß bei insgesamt 431 Infusionen bei 62 Patienten in 14 % der Infusionen und 31 % der Patienten Nebenwirkungen auftraten. Die Einteilung der Patienten in solche mit und ohne Ak-Mangel ergab für die erste Gruppe 92 % und für die zweite 14 % Unverträglichkeiten.

STAHPFLI (397) berichtet über einen Patienten mit primärem Ak-Mangel, bei dem der Versuch, 1 600 mg Ig in 500 ml NaCl-Lösung i.v. zu infundieren, nach den ersten Tropfen scheiterte, da der Patient mit schlagartig auftretenden Symptomen (tachycarder Kreislaufkollaps, Dyspnoe, Oppressions- und Angstgefühl, tiefe Bewußtlosigkeit) reagierte.

Im Gegensatz dazu werden von immunologisch Gesunden Standard-Ig-Infusionen oft gut vertragen. MOORE (283) behandelte 13 Karzinompatienten mehrfach mit 5 bis 100 g Ig in je 500 ml 5 %iger Glukoselösung, ohne daß folgenschwere Reaktionen auftraten. Mildere Zwischenfälle wie Hitzewallungen, Nausea und Frösteln ließen sich mit Antihistaminika und Cortison sofort beheben. Nur dreimal kam es zu schockähnlichen Zuständen mit Oppressionsgefühl, Behinderung der Atmung und des Sprechvermögens, sowie zu starken Kopf- und Rückenschmerzen.

Einem Bericht von DU PAN (99) zufolge, wurde die i.v. Applikation von 160 bis 320 ml Ig von Kindern und Erwachsenen komplikationslos vertragen.

Eine eindeutige Korrelation zwischen Inzidenz von Zwischenfällen nach i.v. Standard-Ig-Therapie und Immunstatus belegt auch eine Untersuchung von BARANDUN (27), bei der insgesamt 114 Patienten 110 ml einer 1,45 %igen Standard-Ig-Lösung infundiert wurden (Tab. XXXIV).

Tab. XXXIV: Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen bei i.v. Applikation von Ig (110 ml 1,45 %ige Standard-Ig-Lösung. Infusionsdauer: 90 bis 120 Minuten) (27)

Diagnose	n	Reaktionen			keine Reaktion
		gesamt	schwer	leicht	
Ak-Hangel	23	23 100 %	14	9	0
Infektion ohne Ak- Hangel	56	10 18 %	4	6	46 82 %
Karzinom	26	12 46 %	4	8	14 54 %
Normal	9	2 22 %	0	2	7 78 %

Pepsin-behandeltes Ig

Das erste intravenös verträgliche Ig-Präparat, GAMHAVENTIN, kam 1961 auf den Markt. KOCH (214) berichtet zwei Jahre später über die Behandlung von 100 Kindern mit dem neuen Präparat. Bei der Verabreichung von insgesamt 146 Injektionen trat bei einem Kind ein toxisches Erythem gleich nach der Infusion auf. Alle anderen Patienten zeigten weder objektiv noch subjektiv Nebenerscheinungen.

BARANDUHI (17) berichtet 1964 ebenfalls über positive Ergebnisse bei der Verabreichung von über 50 Infusionen GAMHAVENTIN an 20 Patienten, von denen die meisten auf die i.v. Verabreichung von Standard-Ig Reaktionen gezeigt hatten. Bei diesen Reagenten traten "nur ausnahmsweise leichte objektive Zeichen einer Unverträglichkeit, meist in Form einer mäßigen Temperatursteigerung" auf.

LANG (236) referiert im gleichen Jahr über nebenwirkungsfreie Applikation von mehreren 100 Injektionen (5 bis 10 ml) GAMHAVENTIN bei über 70 Patienten.

Auch die intrathekale Verabreichung von GAMHAVENTIN scheint Beobachtungen von HUF (300) zufolge gut verträglich zu sein. Bei 48 Patienten mit Meningitis kam es zu keiner Nebenwirkung nach i.v. und intrathekaler Verabreichung von Ig.

Heben diesen und anderen Berichten (126, 453), nach denen keine unerwünschten Begleitreaktionen nach GAMHAVENTIN-Infusion beobachtet wurden, liegen auch Beschreibungen über leichte bis schwere Zwischenfälle im Zuge dieser Behandlung vor:

SHIBATA (384) beobachtete bei einem von 23 chirurgischen Patienten, die wegen Infekten mit Pepsin-behandeltem Ig behandelt wurden, die Entwicklung einer vorübergehenden Urticaria und Angstgefühl.

ILLIG (182) berichtet über einen Patienten mit reduziertem Ig-Serum-Spiegel, der zwei GAMHAVENTIN-Infusionen in einwö-

chentlichem Abstand erhielt; zwischen den beiden Infusionen bekam er eine Bluttransfusion. Die erste Ig-Infusion wurde gut vertragen, bei der zweiten kam es jedoch sofort nach Beginn zu Oppressionsgefühl, Rückenkrämpfen, krampfartigen Bauchschmerzen, Schweißausbruch, RR-Abfall, Diarrhoe und Bewußtlosigkeit. Die Symptome waren durch Cortison, Adrenalin und Volumensubstitution reversibel; sechs Wochen später verstarb der Patient jedoch an einer akuten hämorrhagischen Pankreatitis. Die Ursache für den Infusionszwischenfall und das Auftreten der Pankreatitis konnte letztlich nicht geklärt werden.

Unverträglichkeitsreaktionen nach Verabreichung von GAIPIAVE-HIN wurden auch von LINDBQUIST (240) beschrieben. Bei 91 Patienten mit Sepsis oder bakterieller Pneumonie zeigten sich in 9,7 % der Fälle Nebenwirkungen nach Infusion. Sieben der Patienten entwickelten Symptome innerhalb der ersten drei Tage nach Verabreichung, bei zwei weiteren traten die Nebenerscheinungen am siebten Tag auf. Als Symptome werden Schock (zwei Patienten), Steifigkeit, Frösteln und Somnolenz mit (fünf Patienten) oder ohne (ein Patient) Temperaturerhöhung, sowie Erbrechen (ein Patient) genannt. Bei keinem der Patienten bestand eine Hypogammaglobulinämie. Die Ig-Therapie mußte wegen der Schwere der Nebenwirkungen bei fünf Behandelten abgesetzt werden.

Plasmin-behandeltes Ig

Das französische Präparat VEIHOGLOBULINE (identisch mit RHODIGLOBIN) schneidet nach Beobachtungen von BARANDUN und ROSENBERG bezüglich seiner Verträglichkeit gut ab. BARANDUN (20) registrierte bei 36 Patienten, von denen zehn bei der i.v. Verabreichung von Standard-Ig Reaktionen gezeigt hatten, keinerlei Nebenwirkungen nach 91 Infusionen von VEIHOGLOBULINE. In keinem Fall stieg die Temperatur um mehr als 0,5° C.

Tab. XXXXV: Verträglichkeit von Pepsin-behandeltem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	Pat. n	Inj. n	Diagnose	Hebenw. Pat.	Hebenw. Inj.	Symptome
KOCH (214)	100	146	meist Reagenten	1	1	Erythem
BARANDUN (17)	20	50			selten	mäßige Temperaturerhöhung
LAHG (236)	70	?		Ø	Ø	-
SHIBATA (364)	23		chirurg.	1	1	Urticaria Angst
ILLIC (192)	1	2		1	1	Oppressionsgefühl, Rückenkrämpfe, Bauchschmerzen, Schweißausbruch, RR-Abfall, Diarrhoe, Bewußtseinsst. Exitus nach drei Wochen,
LINDQUIST (240)	91		Sepsis Pneumonie	9,1 %		Rigor, Frösteln, Somnolenz, Temp. ↑, Schock, Hausea, Erbrechen
GIEU (300)	48	1 v.v. 1 t.h.	meningitis	Ø	Ø	-

ROSENBERG (340) bezeichnet das Präparat nach Beobachtungen an 54 Kindern als perfekt verträglich.

ABRARD (2) beschreibt eine vorübergehende fieberhafte Reaktion bei 20 chirurgischen Patienten.

Schwerere Hebenwirkungen werden von BURIOT und SCIALOM angegeben: BURIOT (66) berichtet über die Behandlung von 15 Kindern mit verschiedenen Immundefekten, denen insgesamt 145 Ig-Infusionen verabreicht wurden. Ein Patient reagierte mit

Übelkeit, Schwitzen, Zyanose und Tachycardie. Ein weiterer Patient aus der Gruppe entwickelte bei der zehnten Ig-Infusion Übelkeit und mußte auf ein i.m. Präparat umgestellt werden.

SCIALOM (378) beschreibt Nebenwirkungen bei vier von 92 Patienten, die das Plasmin-behandelte Präparat erhalten hatten. Drei Patienten reagierten mit Fieber, Schüttelfrost, leichter Zyanose der Extremitäten und flüchtigem Erythem. Die Symptome verschwanden nach 5 bis 10 min. unter entsprechender Therapie. Ein Patient erlitt einen Schock, vertrug aber nachfolgende Infusionen des gleichen Präparates gut. Insgesamt traten bei 0,6 % aller Injektionen Nebenwirkungen auf.

Als wesentlich schlechter verträglich erwies sich ein amerikanisches Präparat, IVG, das an 14 Patienten mit H. Bruton oder Dysgammaglobulinämie verabreicht wurde (70). Neun der Patienten zeigten unerwünschte Reaktionen, insgesamt wurden 25 Nebenerscheinungen bei 404 Infusionen registriert, von denen die meisten bei einer Infusionsgeschwindigkeit von mehr als 2 ml/min. auftraten. In keinem Fall war eine pharmakologische Therapie nötig. Folgende Nebenwirkungen werden beschrieben:

Vaskulär:	Flush, Wärmegefühl, Frösteln, Rigor
Respiratorisch:	Dyspnoe, Keuchen, Husten, Oppressionsgefühl, Nackenschmerzen, Glottiskrampf
Gastrointestinal:	Bauchschmerzen, Haussea, Erbrechen, Lendendruck, Oberschenkelkrämpfe
Konstitutionell:	Angst, Nervosität, Kopfschmerz, Schwindel

Bei einem japanischen Präparat, VENOGLOBIN, das nach dem gleichen Verfahren hergestellt wird, traten in 0,5 % der Fälle Nebenwirkungen auf (124). Von 5 852 Patienten zeigten 28 meist vorübergehende Reaktionen, 14 der Betroffenen erhielten sich spontan ohne Therapie. Der Autor nennt die folgenden Symptome:

Haut:	Flush, Juckreiz, Urticaria, Ausschlag
Cardiovaskulär:	Tachycardie, Herzklopfen, RR-Abfall, Zyanose
Respiratorisch:	Stridor, Oppressionsgefühl, Dyspnoe
Nervensystem:	Rigor, Gliederschwäche
Muskulatur:	Muskelspasmen
Andere:	Frösteln, Fiebergefühl, Fieber, Leber- funktionsstörungen, Proteinurie

Tabelle XXXXVI: Verträglichkeit von Plasmin-behandeltem Ig
nach verschiedenen Autoren

Autor	n	Injekt.	Diagnose	NW Pat.	NW Inj.	Symptome
BARANDUN (20)	36	91	Reagenten	0	0	keine Temp. $\uparrow > 0,5^{\circ}\text{C}$
ROSENBERG (340)	54		versch.	0	0	-
ABRARD (2)	20		chirurg.	1	1	Fieber
BURIOT (66)	15	145	versch. Immundef.	2	2	Übelkeit, Schwitzen, Zyanose, Tachycardie
SCIALOM (378)	92		-	4	0,6%	Fieber, Schlüttelfrost, Zyanose, Erythem, Schock
CASSADY (70)	14	404	M.Bruton Dysgammagl.	9	25	Vaskulär. Respir., Gastrointest. Konstitutionell
FUNAKOSHI (124)	5852	-	-	28	-	Haut, Cardiovas., Respir., Nervens., Muskulatur u.a.

Bei pH 4 behandeltes Ig

Das in der Schweiz entwickelte Verfahren, bei dem Standard-Ig bei niedrigem pH inkubiert wird, soll ein Präparat liefern, das bei eliminierter antikomplementärer Aktivität noch die volle biologische Ig-Funktion hat. Untersuchungen zur Verträglichkeit des IMMUNGLOBULIN SRK (Human) (identisch mit SANDOGLOBULIN) ergeben zum größten Teil gute Resultate.

IMBACH (183) beobachtete bei sechs Kindern mit ITP oder idiopathischer aplastischer Anämie bei hochdosierter Ig-Gabe durchwegs gute Verträglichkeit.

82 Neugeborene (davon 35 mit Sepsis), die im Verlauf einer Untersuchung von SIDIROPOULOS (386) das gleiche Präparat erhalten hatten, zeigten keinerlei Nebenerscheinungen.

Bei Patienten mit primären oder sekundären Immundefekten, von denen bekannt ist, daß sie auf Standard-Ig-Infusionen häufig Unverträglichkeitsreaktionen zeigen, wurden unterschiedliche Reaktionsformen auf das bei pH 4 behandelte Präparat beobachtet: HARTWICH (163) behandelte 12 Patienten mit sekundären Immundefekten ohne Nebenwirkungen zu registrieren.

BARANDUN (18, 26) berichtet über die Ig-Therapie bei über 250 Patienten, von denen 25 einen kongenitalen Ak-Mangel hatten. Es wurden keine Unverträglichkeiten beobachtet. Bei drei Fällen mit primärer Immundefizienz, die unter schweren bakteriellen Infekten litten, flammte unter der Therapie der Entzündungsprozeß ca. drei bis vier Stunden nach Infusionsbeginn auf, es handelte sich dabei aber nicht um ein anaphylaktisches Syndrom.

JOLLER (197) bestätigte diese Resultate: Bei der Verabreichung von über 1 000 Dosen SANDOGLOBULIN an 120 Patienten mit Ak-Mangel trat keine schockähnliche Reaktion auf. Der Autor weist aber auf die mögliche Entwicklung einer "phlogistischen Reaktion", die im Prinzip einer Herxheimerreaktion vergleichbar ist, hin.

Weitere Beobachtungen zur Ig-Therapie bei Patienten mit primären Immundefekten wurden von CUNNINGHAM-RUNDLES (85) veröffentlicht. 27 Patienten bekamen über einen Zeitraum von drei bis 12 Monaten 150 bis 300 mg/kg des bei pH 4 behandelten Präparates in zwei- bis dreiwöchentlichen Abständen. Drei der Behandelten zeigten Reaktionen. Die erste Patientin, die an IgA-Defizienz litt, reagierte auf drei Ig-Infusionen mit Bauchschmerzen, Übelkeit und Myalgie, es konnte jedesmal ein deutlicher Abfall der Komplementkomponenten festgestellt werden. Bei der genauen Untersuchung fand man Anti-IgA-Ak im Serum der Patientin, die im Hämagglutinationstest nicht entdeckt worden waren, die Therapie wurde abgebrochen.

Der zweite Patient, der Unverträglichkeitsreaktionen zeigte, hatte ein Lymphom und stark erhöhte IgM-Werte. Bei insgesamt drei Ig-Infusionen entwickelte er Brustschmerzen, Hypotension und Blässe, ein Komplementabfall konnte nachgewiesen werden. Im Serum des Patienten fand sich ein IgM- λ -Makroglobulin, das mit dem Ig-Präparat präzipitierte.

Auch beim dritten Patienten, der ebenfalls an einem Lymphom litt, wird ein Makroglobulin für die beobachtete Komplementaktivierung nach Ig-Infusion verantwortlich gemacht. Er reagierte auf die erste und zweite Infusion mit Myalgie, vertrug die dritte bis fünfte Infusion und entwickelte bei der sechsten Frösteln, Rigor und Fieber.

SCHÉDEL (355, 356) beobachtete bei der Behandlung von 37 Patienten mit sekundärem Ak-Mangel mit 12 g SANDOGLOBULIN drei- bis vierwöchentlich nur eine Unverträglichkeitsreaktion in Form von Zittern, Hitze- sowie Schwindelgefühl mit anschließenden Kopfschmerzen, die jedoch nicht sicher in kausalem Zusammenhang mit der Ig-Infusion standen.

POLLACK (325) berichtet über einen Patienten mit autoimmuner Neutropenie, der wiederholt hohe Dosen SANDOLOBULIN bekam. Auf eine Infusion reagierte er mit Übelkeit und schweren Kopfschmerzen.

Tab. XXXXVII: Verträglichkeit von bei pH 4 behandeltem Ig

Diagnose	Verträglichkeit
Immunologisch Gesunde	gut (18, 26, 163, 197)
B-Zell-Defekt:	im allgemeinen gut
" mit schwerer bakterieller Infektion	Aufflammen des Entzündungsprozesses (18,26)
" mit Anti-IgA-Ak	Bauchschmerzen, Nausea, Myalgie, Komplementabfall (85)
" bei Lymphom und Hyper-IgM	Brustschmerzen, RR-Abfall, Blässe, Myalgie, Frösteln, Rigor, Fieber, Komplementabfall (85)

β-Propiolacton-behandeltes Ig

Die durch β-Propiolacton-Behandlung gewonnene Ig-Präparation INTRAGLOBIN ist zahlreichen Veröffentlichungen zufolge gut verträglich.

MONDORF (282) testete das Präparat bei 31 gesunden Probanden, die jeweils 3 x 50 ml erhielten. Bei keinem Behandelten kam es zu Nebenwirkungen. Die Intracutantestung bei zehn der Probanden erbrachte keinen Hinweis auf eine eventuelle Sensibilisierung. Bei mehrmaliger hochdosierter Anwendung des Präparates bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen verliefen die Intracutantestungen und der Lymphozytenstimulationstest ebenfalls negativ (279).

KORRHUBER (222) beobachtete das gleiche Ergebnis bei Kindern, die 8- bis 166mal INTRAGLOBIN erhalten hatten. 66 Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie, die unter immunsuppressiver Therapie standen und mehr als 10mal Ig erhalten hatten, vertrugen das Präparat durchwegs gut. Bei insgesamt über 1000 Ig-Infusionen beobachtete KORRHUBER nur eine Reaktion in Form eines Exanthems mit Tachycardie, die nach Antihistaminikagabe reversibel war.

Eine spätere Veröffentlichung des Autors (224) faßt Beobachtungen an 56 Kindern zusammen, die ebenfalls an akuter lymphatischer Leukämie litten und durchschnittlich 6mal Ig erhalten hatten. In drei Fällen wurden Nebenwirkungen wie leichte Temperaturerhöhung, leichte Kurzatmigkeit, Gesichtsf flush, Frösteln und Erbrechen registriert. Die Wiederholung der Ig-Infusion wurde allerdings von allen drei Patienten gut toleriert. 113 Kinder, die zur Masernprophylaxe 1 ml/kg INTRAGLOBIN bekamen, vertrugen das Präparat ohne Nebenwirkungen (220).

Bei 47 Probanden, die insgesamt 95 Ig-Injektionen erhielten, beobachtet KORRHUBER (218) keine ernststen Zwischenfälle. Lediglich bei zwei Erwachsenen trat ein vorübergehendes Wärmegefühl im Rachen auf. Drei Kinder erbrachen innerhalb einer halben Stunde nach der Injektion, wofür der Autor allerdings auch psychische Faktoren in Betracht zieht. Bei drei der Probanden, die 6 bis 15 Ig-Injektionen hinter sich hatten, ergab die Intracutantestung wie in den oben angeführten Untersuchungen keinen Hinweis auf Sensibilisierung.

Gute Ergebnisse bezüglich der Verträglichkeit von INTRAGLOBIN erzielten auch AHNEFFELD (zitiert bei 280), der 18 Patienten ohne Auftreten von Nebenwirkungen behandelte und ROSE (zitiert bei 443), der zusammenfassend über 2 000 Patienten berichtet, die insgesamt 5 000 g des Präparates tolerierten.

In zwei Untersuchungsreihen an Patienten mit bakteriellen, mykotischen und viralen ZNS-Infektionen verabreichte NEU (304, 305) je 3 mal 5 g bis 2 mal 10 g INTRAGLOBIN i.v. und 3 bis 5 mal 500 mg intrathekal an insgesamt 83 Patienten, ohne Nebenwirkungen zu verzeichnen.

Der einzige Bericht über das Auftreten eines Schocks nach Verabreichung von β -Pro-behandeltem Ig stammt von HITZIG (172). Von 12 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen, die mit dem Präparat behandelt wurden, reagierte einer dreimal mit den Symptomen eines Schocks. Der Patient litt an einem erworbenen B-Zell-Defekt. Ein weiterer Behandelter mit Hypogammaglobulinämie zeigte eine leichte Unverträglichkeit in Form von Husten.

Reduziertes und alkyliertes Ig

Erste klinische Versuche mit reduziertem und alkyliertem Ig ergaben einen hohen Prozentsatz an Unverträglichkeitsreaktionen bei Patienten mit B-Zell-Defekten.

OCHS (64, 309) beobachtete bei 49,7 % von 34 Patienten, die 100 mg/kg Ig monatlich bekamen, das Auftreten von Nebenwirkungen. Die Reaktionen nahmen in keinem Fall lebensbedrohliche Ausmaße an, zwangen die Untersucher aber doch, einen Patienten aus dem Versuch zu nehmen. Als Symptome werden Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hyalgie und Flush genannt. Flush und Nausea konnten bei schneller Infusion regelmäßig provoziert werden.

PIROFSKY (320, 321) verabreichte das Präparat in insgesamt 259 Infusionen an 14 Patienten mit primären Immundefekten. Bei 33 % der Infusionen entwickelten sich leichte vasomotorische Reaktionen (Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Flush, Schüttelfrost, Übelkeit, Brustschmerzen, Hyalgie, Müdigkeit, Erbrechen, Keuchen, Angst, Dyspnoe, Schwindel, Blässe), deren Auftreten von der Infusionsgeschwindigkeit abhängig war. Wurde die Geschwindigkeit verringert oder die Infusion unterbrochen, bildeten sich die Beschwerden zurück und traten

Tab. XXXVIII: Verträglichkeit von β -Pro-behandeltem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	Pat. n	Inj. n	Diagnose	Nw Pat.	Nw Inj.	Symptome	Sensibilisierung
MONDORF (282)	31		Gesunde	-	-	-	keine
KORNHUBER (222)	66		ALL, Immunsupp.	-	-	-	-
"	-	1 000	?	1	1	Exanthem, Tachycardie	-
" (224)	56	-	ALL	3	3	leichte Tempera- turerhöhung Dyspnoe, Flush, Erbrechen	-
" (218)	47	95		5	5	Wärmegefühl, Erbre- chen bei 3 Kindern	keine
" (220)	113	113	Masernpro- phylaxe	-	-	-	-
LAHNEFELD (280)	18	-	-	-	-	-	-
ROSE (443)	2 000	5000g	-	-	-	-	-
HITZIG (172)	12		versch. Erkr.	2	4	Husten, Schock(3x)	-
NEU (305)	49	3x5g i. v. + 3x500mg intrathek.	ZNS-Inf.	-	-	-	-
NEU (304)	34	2x10g i. v. + 4x500mg i. th.	ZNS-Inf.	-	-	-	-

bei neuem Infusionsbeginn nicht mehr auf. Bei Vorabinjektion von 5 bis 20 ml Standard-Ig i.m. traten weniger vasomotorische Störungen auf. Der C_3 -Serumspiegel korrelierte nicht mit dem Auftreten von Nebenwirkungen.

13 Patienten, die Reaktionen gezeigt hatten, wurden in eine doppelblinde Cross-Over-Studie miteinbezogen, in der neben dem bisher angewendeten Präparat, bei dem Ig in 0,3 M Glycin gelöst ist, eine andere Aufarbeitung mit 10 % Maltose und 0,1 M Glycin getestet wurde. Die Verträglichkeit des so veränderten Präparates erwies sich als wesentlich besser: hatten zuvor 75,7 % der Patienten Reaktionen gezeigt, so waren es nunmehr nur noch 14,6 %.

Eine Untersuchung von OCHS (311) bestätigt diese Beobachtung. 30 Immundefiziente erhielten in einer doppelblind angelegten Studie reduziertes und alkyliertes Ig in 0,3 M Glycin oder in 10 % Maltose und 0,1 M Glycin. Insgesamt bekam jeder Patient dreimal 100 oder 150 mg/kg monatlich. Eine Patientin mußte wegen starken Nebenwirkungen aus dem Versuch ausgeschlossen werden. Nach der Entschlüsselung des Codes stellte sich heraus, daß sie das Maltose-Präparat gut vertragen hatte. Von den verbleibenden 29 Patienten zeigten 22 (59 % der Infusionen) Reaktionen auf das ursprüngliche Ig und drei (3 % der Infusionen) Reaktionen auf das mit 10 % Maltose versetzte Ig. Bei diesem Präparat mußte die Infusion in keinem Fall verlangsamt oder unterbrochen werden, was im anderen Fall wiederholt vorkam. Biochemisch konnte keine Änderung bei den Patienten festgestellt werden, lediglich das Auftreten von Maltose im Blut und Harn, sowie ein schwacher diuretischer Effekt wurden registriert.

Spätere Untersuchungen zur Wirkung von reduziertem und alkylisiertem Ig wurden mit dem besser verträglichen Ig-Präparat GAMIMUNE (5 % Ig in 10 % Maltose) durchgeführt. PREIKSAITIS (326) behandelte sieben cardiochirurgische Patienten mit insgesamt 32 Ig-Infusionen. Bei einem Patienten wurde die Therapie nach neun Wochen abgebrochen, weil der steroidinduzierte Diabetes durch den Maltose-Anteil im Präparat ungünstig beein-

flußt wurde. Ein weiterer Behandelter entwickelte unter der Therapie Symptome wie Fieber, Müdigkeit, Ausschlag, Blähungen, Hyalgie und Arthralgie. Bei einem anderen Patienten zeigten sich nach einer von zehn Infusionen leichte Symptome wie Frösteln, Flush, Nausea und Arthralgie.

Bei 14 Patienten, denen Knochenmark transplantiert wurde, kam ebenfalls das reduzierte und alkylierte Ig in 10 % Maltose in unterschiedlicher Dosierung zur Anwendung (456). Bei insgesamt 29 Infusionen traten zwei Reaktionen auf: Ein Patient hatte nach Verabreichung von 10 mg/kg Ig Kopfschmerzen, Nausea und Erbrechen. Asymptomatische und vorübergehende Glucosurie konnte bei 12 Patienten nachgewiesen werden. Die Labor-
testung ergab keinen Hinweis auf Beeinflussung des Komplementsystems, der Niere und der Leber durch die Therapie.

Sulfoniertes Ig

Die bisher umfangreichste Veröffentlichung zur Verträglichkeit von sulfoniertem Ig stammt von MATSUMOTO (260): es wird über die Behandlung von 567 Patienten mit insgesamt 1 076 Ig-Infusionen berichtet. Nebenwirkungen traten bei insgesamt 2,5 % der Behandelten und 2,1 % der Applikationen auf. Aufgeschlüsselt nach der Art der Erkrankungen ergibt sich eine Nebenwirkungshäufigkeit von 0,8 % (0,8 % der Infusionen) bei Infekten ohne bestehende Grundkrankheit, von 1,5 % (1,1 % der Infusionen) bei Malignompatienten und von 14,6 % (3,9 % der Infusionen) bei Immundefizienten. Reaktionen wurden vor allem bei Kindern und bei Patienten mit B-Zell-Defekten beobachtet. Bei schweren kombinierten Immundefekten traten in 100 %, bei H. Bruton-Patienten in 15 % und bei Hypogammaglobulinämikern in 9,1 % der Fälle Nebenwirkungen auf. Symptome waren vasomotorischer (Geschmacksstörung, Taubheit der Zungenspitze, Juckreiz, Erythem, Schwellung der Handflächen und Finger, Urticaria der Extremitäten, Flush, Blässe, Tachycardie, periphere und periorale Zyanose, Kältegefühl der Extremitäten und Schocksymptome wie schneller Puls, RR-Abfall, Bewußtseinstörung), respiratorischer (Brustschmerzen, Husten, Oppressionsgefühl, Dyspnoe) oder febriler Art (Fieber, Schüttelfrost).

Tab. 1L: Verträglichkeit von reduziertem und alkyliertem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	Pat.n	Inf.n	Maltose 10 %	NW Pat.	NW Inf.	Symptome
OCHS (309)	34		-	49,7%		Schüttelfrost, Rückenschmerzen, Nausea, Myalgie, Erbrechen, Flush
PIROFSKY (320)	14	259	-	75,7%	33%	versch. vasomotorische Symptome
	13		+	14,6%		
OCHS (311)	30	90	-	22	59%	Beeinflussung von Steroiddiabetes, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Ausschlag, Blähungen, Myalgie, Arthralgie, Flush, Nausea
	30	90	+	3	3%	
PREIKSAITIS (326)	7	32	+	3	3	
WINSTON (456)	14	29	+	2	2	Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen (Glucosurie)

Schockähnliche Symptome zeigten sich ausschließlich bei Patienten mit Immundefekten, febrile Reaktionen traten meist bei Malignompatienten auf. Die meisten Reaktionen verschwanden in Minuten bis höchstens drei Stunden mit oder ohne Therapie.

KOBAYASHI (213) beobachtete Nebenwirkungen nach Infusionen von 100 mg/kg Ig drei- bis vierwöchentlich bei sieben von 48 Patienten mit primärer Immundefizienz bzw. bei 18 von 414 Infusionen.

HIYAZAKI (275) fand bei der Behandlung von drei Patienten mit M. Bruton, die über sechs bis 12 Monate monatlich sulfoniertes Ig bekamen, weder klinisch noch laborchemisch nachweisbare Unverträglichkeiten.

Das neue Präparat VENTIMUN ist das einzige deutsche sulfonierte Ig. Bei elf Patienten mit Ak-Mangel, die insgesamt 36 Infusionen (2,2 bis 6,6 ml/kg alle zwei bis drei Wochen) bekamen, wurden Atem- und Pulsfrequenz, RR, Temperatur, Allergienreaktionen, subjektive Symptome, sowie verschiedene Laborwerte vor, während und nach der Behandlung registriert (132). Ein Patient reagierte auf vier Infusionen mit Schüttelfrost und leichtem Temperaturanstieg 150 bis 180 min. nach Infusion, die Symptome bildeten sich immer ohne Therapie zurück. Es konnte nicht geklärt werden, ob es sich bei diesen Symptomen um eine Unverträglichkeit oder eine phlogistische Reaktion bei "Antigen Overload" handelte. Alle anderen Patienten vertrugen die Therapie ohne irgendwelche Nebenwirkungen.

Tab. 1: Verträglichkeit von sulfoniertem Ig nach verschiedenen Autoren

Autor	Pat.n	Inf.n	Diagnose	NW Pat.	NW Inf.	Symptome
MATSU-MOTO (260)	567	1 076	versch. Infekt Malignom B-Zell-Def.	2,5 % 0,8 % 1,5 % 14,6 %	2,1 % 0,8 % 1,1 % 3,9 %	vasomotorisch, respiratorisch, febril, Schock
KOBAYASHI(213)	48	414	primärer B-Zell-Def.	7	18	
MIYAZAKI (275)	3		M. Bruton	-	-	
GEURSEN (132)	11	36	Ak-Mangel	1	4	Schüttelfrost, leichter Temperaturanstieg

Adsorption ohne weitere Behandlung

Über das schwedische Präparat GANHONATIV, das durch Adsorption an DEAE-Sephadex und Stabilisierung durch Albumin für den i.v. Gebrauch aufbereitet ist, liegen zwei Berichte von HANSON vor. Bei der Behandlung von 27 Hypogammaglobulinämikern (160) traten bei 19 Patienten Nebenwirkungen auf. 15 Behandelte reagierten binnen Minuten mit Dyspnoe, Fieber, Schüttelfrost, RR-Abfall, anaphylaktischen Symptomen sowie mit Flush, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Brust- oder Rückenschmerzen. Neun Patienten entwickelten nach fünf bis sechs Stunden Fieber und Schüttelfrost. Bei Verabreichung von 200 mg Hydrocortison vor der Ig-Therapie konnte die Nebenwirkungsrate von 100 % bei den ersten Behandelten auf 60 % (Cortison 120 min. vor Ig) bzw. 40 % (Cortison 20 min. vor Ig) gesenkt werden. Zwei Patienten mit bekannten Anti-IgA-Ak vertrugen die Behandlung mit dem IgA-armen Präparat nach Hydrocortisonprophylaxe gut.

Weitere Erfahrungen mit dem Präparat (161) an acht Patienten mit Dysgammaglobulinämie und einem Patienten mit IgA-, IgG₂- und IgG₃-Mangel sprechen für eine bessere Verträglichkeit. Bei insgesamt 142 Infusionen (5 bis 10 g) wurden zwei febrile Reaktionen und einmal das Auftreten einer vorübergehenden Anurie beobachtet, die allerdings wahrscheinlich Folge der Grundkrankheit war.

Über ein amerikanisches Präparat (CONDIE), das durch Adsorption an SiO₂ und QAE-Sephadex gewonnen wird, liegen gute Ergebnisse vor (80). 167 Patienten wurden mit insgesamt 896 Infusionen à 20 bis 200 mg/kg behandelt. Dabei wurden fünf leichte Reaktionen wie Flush, Kopfschmerzen und Schüttelfrost beobachtet. Ein Patient wurde im Laufe der Therapie HBs-Ag-positiv, hatte allerdings zusätzlich 40 Einheiten Blut erhalten.

Behandlung mit Polyäthylenglykol

Ein in Österreich hergestelltes Ig-Präparat, FNDOBULIN, dessen antikomplementäre Aktivität durch PEG-Präzipitation vermindert ist, wurde an 20 Kindern mit transitorischer Hypogammaglobulinämie und an 17 älteren Agammaglobulinämikern getestet (107). Die beobachteten Nebenwirkungen lassen sich grundsätzlich in zwei Kategorien einteilen:

1. Schüttelfrost und Fieber nach Beendigung der Infusion oder bis zu drei Stunden danach trat in unter 2 % der Infusionen auf, insgesamt wurden 17 febrile Reaktionen mit Temperaturerhöhung von 2°C oder mehr beobachtet.
2. Afebrile Reaktionen wie Flush, Oppressionsgefühl, Kurzatmigkeit und Muskelschmerzen, die während der Infusion auftraten und in gewissem Ausmaß durch die Infusionsgeschwindigkeit beeinflusst werden konnten. Nebenwirkungen traten häufiger auf, wenn die Patienten eine Erkältung oder eine andere virale oder bakterielle Infektion hatten. Die Prüfung der Komplementaktivität ergab bei Behandelten mit Reaktionen keinen Hinweis auf Beteiligung des Komplementsystems.

Auch andere Autoren (364) bestätigen, daß mit PEG behandelte Ig-Präparationen (in diesem Fall SCHURA-HAGEN) keine komplementabhängigen Nebenwirkungen verursachen. Bei mehreren tausend Patienten und über 40 000 i.v. Applikationen wurden keine Unverträglichkeiten im Gefolge von Komplementverbrauch bekannt.

Ig-Behandlung nicht angegeben

Die Verträglichkeit der INTRAVENÖSEN IMMUNGLOBULINS HUMAN "SCHWAB" wurde an 224 Patienten mit 298 OP getestet (263). Die Verabreichung von 50 ml Ig pro Behandlung führte zu keinen Veränderungen der Körpertemperatur, des Blutdrucks und der Pulsfrequenz. Leber und Niere blieben nach der laborchemischen Untersuchung unbeeinflusst.

3.3.4.3. Hepatitissicherheit

Die intravenös verträglichen Immunglobulinpräparationen scheinen hepatitissicher zu sein. Bisher wurde noch über keine Hepatitisinfektion nach Verabreichung von i.v. Ig berichtet. Durch die Behandlung mit β -Propiolacton kombiniert mit UV-Bestrahlung scheint selbst HBs-Ag-positives Serum seine Infektiosität einzubüßen. LO GRIPPO (246) berichtet über die Verabreichung von 182,2 l Plasma an 257 Empfänger. Bei der retrospektiven Untersuchung konnte für die β -Pro + UV-behandelten Chargen im AUS-RIA-Test HB-Ag nachgewiesen werden, die Testung mit Immunpräzipitationsmethoden hatte durchwegs negative Ergebnisse gezeigt. Bei keinem der Patienten wurde die Entwicklung einer Serumhepatitis registriert. Bei der Fraktionierung durch die COHN'sche Methode gelangt im allgemeinen kein HB-Ag in die Ig-Fraktion. In Deutschland wird zudem heute generell ein HBs-Ag-Screening bei Plasmaspendern durchgeführt.

3.3.4.4. Immunsuppression

Der Frage nach einem eventuell vorhandenen immunsuppressiven Effekt von Ig-Präparationen auf Kinder oder Erwachsene wurde bis heute nur unzureichend nachgegangen. Alle Untersuchungen, in denen allgemeine oder spezifische Ak-Titer-Messungen vorgenommen wurden, deuten darauf hin, daß durch wiederholte i.v. Ig-Applikation keine immunsuppressive Nebenwirkung entsteht. Allerdings beschränken sich sämtliche Beobachtungen zu diesem Thema auf die einfache Untersuchung der IgG-, IgA-, IgM- oder spezifischen Ak-Titer. Genauere Studien über die Wirkung etwa auf die B-Zell-Reifung, Suppressor- oder Helfer-T-Zell-Aktivität und die Ak-Beantwortung auf antigene Reize, wie sie bei i.m. appliziertem Ig durchgeführt wurden (siehe 3.2.4.3.), liegen für die i.v.-Präparationen nicht vor.

Bei pH 4 behandeltes Ig

SIDIROPOULOS (386) berichtet über die Behandlung von 20 Säuglingen mit neonataler Sepsis mit bei pH 4 behandeltem Ig. 15 Säuglinge mit der gleichen Diagnose wurden nicht mit Ig substituiert. 29 termingerecht geborene gesunde Kinder wurden ebenfalls untersucht. Die Auswertung des Immunglobulinstatus nach Behandlung erbrachte folgende Ergebnisse:

Tab. LI: Ig-Klassen und spezifische Ak-Titer nach Behandlung der neonatalen Sepsis mit bei pH 4 behandeltem Ig (386)

	n	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl	Tetanustoxoid-Ak
Sepsis, Ig-Behandl.	20	560 $\pm$ 190	42 $\pm$ 30	86 $\pm$ 30	9,1 IE/ml
Sepsis, kein Ig	15	550 $\pm$ 110	55 $\pm$ 35	105 $\pm$ 25	8,1 IE/ml
Kontrolle	29	670 $\pm$ 220	83 $\pm$ 40	100 $\pm$ 40	14,2 $\pm$ 8,8 IE/ml

Der Autor schließt aus diesen Werten, daß die Immunglobulin-gabe in der neonatalen Periode bei früh- und termingeborenen Kindern mit neonataler Sepsis nicht zu einer Unterdrückung der humoralen Immunität führt.

BARANIDUN (24) fand ebenfalls bei über 20 Patienten mit ITP, die über mindestens zwei Jahre mit bei pH 4 behandeltem Ig therapiert worden waren, keine Anhaltspunkte für eine Immunsuppression.

β -Propiolacton-behandeltes Ig

Nach einer Veröffentlichung von MONDORF (279) ergibt die Untersuchung der Ak gegen Masern und Röteln auch bei langfristiger Behandlung mit β -Pro-behandeltem Ig keine Hinweise auf einen immunsuppressiven Effekt. Bei sieben Patienten im Alter von 19 bis 58 Jahren ergaben sich die folgenden Ak-Spiegel bei Messung vor und nach Behandlung:

Tab. LII: Ak-Spiegel von sieben mit β -Pro-behandeltem Ig therapierten Patienten (19 bis 58 Jahre) vor und nach Behandlung (279)

Pat.	Alter/ Geschl.	Behandl.- Dauer Monate	Anzahl Injek.	Gesamt- Dosis	Vor Behandlung		Nach Behandlung	
					Masern	Röteln	Masern	Röteln
1	58/F	30	37	343	<1:10	1:32	<1:10	1:32
2	40/M	14	4	35	<1:10	1:32	1:10	1:32
3	19/M	21	4	35	<1:10	1:128	1:10	1:128
4	55/M	32	12	86	1:10	1:64	1:10	1:64
5	32/F	35	17	106	1:10	1:32	1:10	1:32
6	42/F	46	12	68	<1:10	1:32	1:10	1:64
7	30/F	47	8	38	<1:10	1:128	<1:10	1:64

3.3.5. Wirknachweis in vivo

3.3.5.1. Störungen im B-Zell-System

Die verschiedenen Formen des angeborenen oder erworbenen Ak-Mangels wurden bereits im Kapitel 3.2.5.1. besprochen. In diesem Teil sollen die bisher veröffentlichten Berichte und Studien über die Wirkung von i.v. verabreichtem Ig bei den verschiedenen Ak-Mangelzuständen zusammengefaßt und erläutert werden.

3.3.5.1.1. Kongenitale Störungen im B-Zell-System

Pepsin-behandeltes Ig

Über die klinische Wirkung von GAMMAVENIN oder andere durch Pepsin-Verdauung gewonnene Ig-Präparationen bei angeborenen B-Zell-Defekten wurde kein statistisch verwertbares Material veröffentlicht. Lediglich die Ig-Serumspiegel nach Verabreichung des Präparates wurden ausführlich untersucht (siehe 3.3.3.).

KOCH (214) beschreibt die Krankengeschichte von vier Jungen mit H. Bruton, von denen zwei unter ständiger Ig-Prophylaxe standen, die allerdings nicht dem zunehmenden Körpergewicht angepaßt worden war, und zwei noch nie mit Ig behandelt worden waren. Die Kinder kamen mit Influenzameningitis, Arthritis mit Verdacht auf Osteomyelitis, Pneumokokkenmeningitis und Pleuropneumonie zur Behandlung. Nach Verabreichung von GAMMAVENIN, Antibiotika und Sulfonamiden entsprachen die Krankheitsverläufe denen von immunologisch gesunden Kindern.

LANG (236) berichtet über eine Agammaglobulinämikerin, die mit ausgedehntem doppelseitigem pneumonischen Befund, septischen Temperaturen und schwerster Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes in die Klinik kam. Die Verabreichung von täglich 10 ml GAMMAVENIN führt zu Fieberfreiheit am dritten Tag nach Aufnahme. Eine bestehende hochgradige Lungenfibrose, die Folge von über 20 durchgemachten Pneumonien, konnte durch die Therapie nicht beeinflußt werden (die Patientin verstarb später an den Folgen der Fibrose).

Tab. LIII: Fallberichte über die Behandlung von Patienten mit primärem B-Zell-Defekt mit Pepsin-behandeltem Ig

Autor	n	Erkrankung	Dosis	Erfolg	Bemerkungen
KOCH (214)	4	Meningitis Arthritis Pneumonie	bis 166 ml	Verlauf wie bei Gesunden	
LANG (236)	1	schwerste Pneumonie	10 ml tägl.	Fieber- freiheit in 3 d	keine Beeinflussung der Lungenfibrose

Plasmin-behandeltes Ig

Auch für durch Plasmin-Behandlung gewonnene Ig-Präparationen (Herstellung nach dem Verfahren des Instituts Hérieux) existieren keine größeren Studien, die die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit kongenitalen Immunmangelzuständen statistisch belegen. Einzelfallberichte zeugen aber von einer gewissen Wirksamkeit dieses Präparates.

CASSIDY (70) stellte 14 Patienten mit H. BRUTON oder Dysgammaglobulinämie von i.m. Ig-Behandlung auf i.v. Ig-Applikation um. Nach einer Initialdosis von 9 ml/kg wurden 3 ml/kg als Erhaltungsdosis verabreicht. Um einen Serum-Ig-Spiegel von 300 bis 325 mg/dl aufrechtzuerhalten, war ein Injektionsintervall von zwei bis vier Wochen ausreichend. Elf der 14 Patienten bevorzugten nach Ablauf des Versuchs das i.v.-Präparat gegenüber dem i.m.-Präparat. Vier Behandelte wurden wegen bestehender Lungenerkrankungen oder einem Cor pulmonale auf Einzelspenderplasma umgestellt. Alle verbleibenden Patienten hatten weniger schwere Infekte und mußten weniger oft hospitalisiert werden. Die prophylaktische Gabe von Antibiotika konnte im Sommer eingeschränkt werden. Unter der Ig-Therapie war keine Beeinflussung chronischer Lungenerkrankungen möglich.

Günstige Effekte des Plasmin-Präparates bei Patienten mit angeborenen B-Zell-Defekten mit IgG-Verminderung konnte auch BURTOT (66) bei 15 Kindern beobachten, die an bakteriellen Infektionen der Luftwege litten. Neun der Patienten hatten klinische und radiologische Zeichen von Bronchiektasen. Vor dem Versuch waren die Kinder mit 0,5 ml/kg Standard-Ig behandelt worden. Zehn von ihnen hatten auf diese Therapie mindestens einmal mit Übelkeit und Schweißausbrüchen reagiert, vier entwickelten eine Urticaria unmittelbar nach der Injektion. Nach der Umstellung auf das l.v. verträgliche Präparat (150 bis 400 mg/kg 14-tägig) traten während eines Behandlungszeitraumes von sechs Monaten bei guter Verträglichkeit keine schweren Infektionen auf, die eine Hospitalisierung nötig gemacht hätten. Fünf von sieben Patienten, die länger als sechs Monate mit l.v.-Ig therapiert wurden, zeigten eine Verringerung von Hals-, Nasen-, Ohren- und Bronchialinfektionen um 50 %.

ROSENBERG (340) berichtet über drei Einzelfälle, bei denen ebenfalls Plasmin-behandeltes Ig zur Anwendung kam. Beim ersten Patienten konnte mit einer Gabe von 7 g Ig über 20 Tage ein ausreichender Serum-IgG-Spiegel von 300 mg% gehalten werden. Unter der Behandlung ging es ihm gesundheitlich gut und er konnte auf Antibiotika verzichten. Eine Pneumokokken-pneumonie heilte schnell wieder aus. Im zweiten Fall erwies sich eine Ig-Dosis von 2,5 g als zu gering, auch nach Steigerung der Dosis auf 7 g bestanden Lungeninfektionen auf dem Boden von Bronchiektasen fort, bei Infekten benötigte der Patient weiterhin Antibiotika. Der dritte Agammaglobulinämiker, der 19 g Ig brauchte, um über 15 Tage ausreichende Serum-Ig-Spiegel zu halten, reagierte auf die Therapie mit einer Remission seiner rheumatischen Symptome unter ständiger Antibiotikagabe. Eine Verringerung der Ig-Dosis führte zu einem Rückfall.

Schließlich liegt ein Bericht von ROSSIPAL (343) über einen 13-jährigen agammaglobulinämischen Jungen vor, der seit seinem achten Lebensmonat fast ständig krank war; Bronchitiden,

Otitiden und Pyodermien standen im Vordergrund. Bei einer Ig-Dosis von 250 bis 300 mg/kg dreis- bis viermal wöchentlich konnten Beschwerdefreiheit und altersentsprechende Aktivität wiederhergestellt werden. Eine während der ersten Untersuchungsperiode aufgetretene Angina heilte unter oraler Penicillintherapie ab.

Bei pH 4 behandeltes Ig

Erfahrungen über die Wirksamkeit der Substitution von kongenital immundefizienten Patienten mit bei niedrigem pH behandeltem Ig wurden bisher in zwei unkontrollierten Studien und einigen Einzelfallberichten veröffentlicht.

27 Patienten mit primärem B-Zell-Defekt bekamen im Verlauf einer Untersuchung von CUHNHCHAH-RUHLIS (86) 150 bis 300 mg/kg des pH 4-Präparates in zwei- bis dreiwöchentlichem Abstand. Ein Patient, der ein Lymphom hatte, verstarb während der Beobachtungszeit. Zwei Patienten verweigerten wegen der Länge der Infusionsdauer eine Fortführung der Therapie. Bei drei Behandelten traten Reaktionen auf (siehe 3.3.4.2.). Von den restlichen 21 Patienten hatten neun ($\hat{=}$ 40 %) weniger Infektionen und Flebertage und erhielten eine geringere Menge an Antibiotika als im Vorjahr, in dem sie mit Standard-Ig behandelt worden waren. Ein Patient, bei dem sich ebenfalls eine Besserung der Symptome zeigte, hatte vor dem Versuch keinerlei Ig erhalten. Bei sechs Probanden ließ sich gegenüber dem Vergleichszeitraum keine wesentliche Änderung feststellen. Die übrigen sechs konnten nicht beurteilt werden, weil sie zu kurz in Beobachtung waren.

Nach Art der Krankheit aufgeschlüsselt, ergab sich unter der Therapie eine Besserung bei 50 % der Dysgammaglobulinämiker und bei 100 % der H. BRUTON-Fälle. Junge Patienten nahmen an Gewicht zu.

Tab. LIV: Fallberichte über Behandlung von Patienten mit primären B-Zell-Defekten mit Plasmin-behandeltem Ig

Autor	n	Erkrankung	Dosis	Inter- vall Wochen	Erreichter Serum IgG-Sp. mg %	Erfolg	Bemerkungen
CASSIDY (70)	14		3 ml/kg	2-4	300-325	Pat. bevorzugten Präparat weniger Infekt. weniger Hospital- weniger Antibio-	keine Beeinflussung der Lungenerkr.
BURIOT (66)	15	bakt. Infekt. d. Luftwege Bronchiekt.	150-400 mg/kg	2	-	keine schweren Infekt und Hospi- talis. über 6 Monate Besserung HMO, Bronchitis und Erkrankungen	bei Standard-Ig schlechte Verträ- glichkeit
ROSENBERG (340)	1	Pneumokokken- pneumonie	7g	3	300	gutes Befinden Pneumonie heilt aus	Ø Antibiotika
	1	Lungeninf. Bronchiekt.	7g	?	200	weiterhin Lungeninfekt.	bei Infektion. Antibiotika
	1	Rheuma	19g	2	200	Remission der Symptome	Dosisverminderung= Rückfall, ständige Antibiotika
ROSSIPAL (343)	1	Ständig krank, v.a. Bronchitis Otitis Pyodermien	250-300	3-4	400	Beschwerdefrei- heit,entsprech. Aktivität, An- gina ausgeheilt	

BARANDUN (18, 26) berichtet über 13 Patienten mit kongenitalem B-Zell-Defekt, die ein Jahr lang mit 9 g Ig zweiwöchentlich oder 12 g Ig dreiwöchentlich behandelt wurden; Im Sommer wurde die Dosierung in den meisten Fällen verringert. Zum Vergleich mit dem Vorjahr (10 g Standard-Ig sechs- bis achtwöchentlich, bzw. 3 bis 5 g i.v. Ig) wurden Fiebertage mit Temperaturen über 38°C , Arbeitsunfähigkeit und Antibiotikabedarf registriert. Im Gegensatz zum Vergleichszeitraum zeigte sich keine Infektion mit Temperaturen über 38°C in den kritischen Wintermonaten, kein Arbeitsausfall und kein Bedarf an Antibiotika. Der Unterschied wird als hochsignifikant beschrieben. Organische Schäden, die sich auf dem Boden chronischer Infektionen entwickelt hatten, wie Bronchiektasen, Malabsorption, Abszeßbildung etc. blieben von der Therapie unbeeinflusst.

Gute Erfahrungen mit dem Präparat machte auch HANSL (158) bei zwei Patienten, deren IgG-Spiegel unter 100 mg/dl lagen. Substitution mit 12,5 g des pH 4-Ig brachte gegenüber der vorherigen unregelmäßigen i.m.-Ig-Therapie eine erhebliche Besserung in bezug auf die Parameter Krankenhausaufenthalt, Bettruhe, Arbeitsunfähigkeit, Husten und Auswurf, Fieber über 38°C , Infekte und Antibiotikabedarf.

LUTHARDT (251) erreichte bei der Behandlung eines Patienten mit Hyper-IgM-Syndrom mit IgG (300 mg/kg) einen Rückgang der chronischen Infekte und der IgM-Spiegel ohne antiinfektiöse Behandlung. Die BSG war meist noch mäßig beschleunigt, während 43-wöchiger Beobachtung war jedoch weder ein Krankenhausaufenthalt, noch ein Fernbleiben von der Schule nötig. Ein weiterer Patient mit H. BRUTON, der mit 9 g Ig in ein- bis dreimonatlichen Abständen substituiert wurde, hatte während 40 Wochen keine Infekte.

Tab. LV: Fallberichte über die Behandlung von Patienten mit B-Zell-Defekten mit bei pH 4 behandeltem Ig

Autor	n	Erkrankung	Dosis	Intervall	Erfolg
CUNNINGHAM-RUNDLES (86)	21	prim.B-Zell-Defekt	150-300 mg/kg	1 Woche	10 Besserung, 6 gleich, 6 unklar
BARANDUN (18,26)	13	"	9-12 g	2-3 Wo.	kein Fieber über 38°, kein Arbeitsausfall, keine Antibiotika
HANSI (158)	2	"	12 g	?	erhebliche Besserung
LUTHARDT (251)	1	Hyper-IgM	300 mg/kg	4-11 Wo.	Besserung
	1	M.BRUTON	9 g	1-3 Mon.	keine Infekte

Reduziertes und alkyliertes Ig

Hodifiziertes Ig, welches durch Reduktion und Alkylierung zur i.v. Applikation aufbereitet wird, wurde in zwei größeren Versuchsreihen an Patienten mit angeborenen Immundefektzuständen getestet.

OCHS (309, 450) berichtet über 34 Patienten mit defekter B-Zell-Funktion, die ein Jahr entweder mit i.m.-Ig oder mit i.v.-Ig substituiert wurden, die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte nach Zufall. Nach einem Jahr wurden die Probanden auf jeweils das andere Ig-Präparat umgestellt und ein weiteres Jahr behandelt. Die verabreichte Dosis von 100 mg/kg monatlich führte zu einem durchschnittlichen IgG-Anstieg um fast 200 mg%. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes wurden keine schweren akuten Infektionen registriert, die eine Hospitalisierung erforderlich gemacht hätten. Leichtere akute Infektionen traten in der i.v.-Ig-Gruppe signifikant häufiger auf als in der i.m.-Ig-Gruppe ($p < 0,002$). Es handelte sich dabei um Infektionen der oberen Atemwege. Die

Inzidenz anderer akuter Infektionen, chronischer Infekte und die Anzahl von Verschreibungen war in beiden Gruppen gleich. Der Autor merkt an, daß die klinische Überwachung der i.v.-Gruppe sorgfältiger erfolgte, als es bei der i.m.-Gruppe möglich war.

Das gleiche Präparat wurde an weiteren 20 Patienten mit B-Zell-Defekt auf seine Wirksamkeit untersucht (320, 321). Sieben der Patienten bekamen in einer Cross-Over-Studie beide Präparate. 14 Immundefiziente wurden über 242 Patientenmonate mit i.v.-Ig behandelt. Die Dosis von 150 mg/kg ($\hat{=}$ ca. 10,5 g bei 70 kg Körpergewicht) führte zu einem durchschnittlichen IgG-Anstieg um 248 mg%. Das i.m.-Präparat kam bei 13 Patienten über insgesamt 193 Monate zur Anwendung. Die maximal tolerierte Dosis lag im allgemeinen bei 20 ml in einmonatlichen Abständen in zwei Dosen (3,3 g). Die i.m. applizierbare Ig-Menge lag somit nur bei ca. einem Drittel der i.v. verabreichten. Bei der klinischen Auswertung zeigte sich, daß bei vielen der Behandelten chronische Infekte wie Otitis, Sinusitis und Bronchitis bei vorgeschädigtem Gewebe vorlagen, die auf die Ig-Therapie nicht ansprachen. Die Beobachtung akuter Infekte ergab für die i.v.-Ig-Gruppe mit 0,103 Infekten pro Behandlungsmonat (sechs der 14 Patienten) ein besseres Ergebnis als für die i.m.-Gruppe mit 0,295 Infekten pro Monat (elf der 13 Patienten) ($p < 0,05$). Schließt man einen Patienten der i.v.-Ig-Gruppe aus, der neben einem B-Zell-Defekt auch einen T-Zell-Defekt hatte und somit nur unvollständig substituiert war, ergibt sich eine Signifikanz von $p < 0,01$. Die sieben Patienten, die im Cross-Over-Experiment beide Therapieformen erprobt hatten, zeigten ebenfalls eine deutliche Verminderung infektiöser Komplikationen bei i.v. Ig-Zufuhr ($p < 0,05$).

Schließlich liegt ein Einzelfallbericht (266) über einen H. BRUTON-Patienten vor, der eine durch Echoviren verursachte Meningoenzephalitis, kombiniert mit einem dermatomyositis-ähnlichem Syndrom, hatte. Er war zuvor mit 100 mg/kg/Monat i.m.-Ig behandelt worden. Intensive Therapie mit reduziertem und alkylisiertem i.v.-Ig mit Anti-Echovirus 11-Titer von

mindestens 1:18 führte in kurzer Zeit zu klinischer Besserung des sehr schweren Krankheitsbildes. Bei der Kontrolluntersuchung, die fast ein Jahr später stattfand, waren alle Parameter wieder normal.

Tab. LVI: Studien zur Wirksamkeit von reduziertem und alkylisiertem Ig bei Patienten mit B-Zell-Defekt

Autor	n	Dosis mg/kg/Monat	IgG-Anstieg %	Erfolg i.m. / i.v.
OCHS (309)	34	100	199,7	keine schweren akuten Infekte; chron. Infekt. und Verschreibungen gleich Obere Atemwegsinfekt. seltener/häufiger $p < 0,002$
PIROFSKY (320)	20	150 i.v. 3,3 g i.m.	248	chron. Infekt. gleich Akute Infekt. häufiger/seltener $p < 0,05$ - $p < 0,01$

Sulfoniertes Ig

Die einzige große Untersuchung zur Wirksamkeit von sulfoniertem Ig bei primären Immundefekten wurde in Japan von KOBAYASHI (213) durchgeführt. 48 Patienten, von denen 28 bestehende Infektionen hatten, erhielten insgesamt 414 Injektionen in Dosen von 50 bis 200 mg/kg. Von den 28 Patienten mit bestehenden Infektionen (Pneumonie, Bronchitis, Otitis media etc.) profitierten 24 ($\hat{=}$ 86 %) von der Therapie (10 sehr gut, 14 gut, jeweils einer befriedigend, schlecht, unbewertbar, ohne genaue Angabe des Bewertungsmaßstabes). In 20 Fällen wurden die Krankengeschichten ein Jahr vor der i.v.-Ig-Therapie und ein Jahr danach verglichen. In allen Fällen zeigte sich eine Besserung der Symptome.

Das neue deutsche sulfonierte Präparat VENIHUN wurde bei elf Patienten mit B-Zell-Defekt in 36 Infusionen bei unterschiedlicher Dosierung getestet (132). Bei der relativ kleinen Patientenzahl war es nicht möglich, eine allgemeine Aussage zur Bewertung des klinischen Effektes zu machen. Der klinische Befund der Patienten während der Substitutionsbehandlung deutete aber auf eine dem i.m.-Präparat vergleichbare prophylaktische Wirkung hin.

Behandlung mit PEG

Ig mit PEG-Zusatz kam bei 17 Patienten mit primären B-Zell-Defekten zur Anwendung (107). Die Defizienten litten an chronischen Infekten wie Bronchitis, Sinusitis, Otitis u.a. oder vertrugen die i.m. Verabreichung von Standard-Ig nicht. Die Dosierung wurde so gewählt, daß ein Serum-IgG-Spiegel von 600 mg% aufrechterhalten werden konnte, wenn die akuten Symptome nicht schon bei kleinen Ig-Mengen verschwanden. In den meisten Fällen zeigte sich eine deutliche Besserung der Befunde. Die Symptome einer schweren Polyarthritits klangen bei drei Patienten ganz ab. Infektionen konnten ohne Antibiotika behandelt werden. Bei den Kindern wurde durch die Therapie in allen Fällen eine Ausheilung der Otitis erreicht. Chronische Bronchitiden bei bestehenden Bronchiektasen blieben von der Ig-Verabreichung unbeeinflusst.

3.3.5.1.2. Transitorischer Antikörpermangel beim Säugling

Die Wirkung von intravenös verträglichen Ig-Präparationen bei Kindern mit frühkindlicher Hypogammaglobulinämie ist nur sehr unzureichend erforscht. Berichte liegen vor über Präparate, die durch Pepsinverdauung, pH 4-Behandlung und PEG-Zusatz gewonnen werden.

Pepsin-behandeltes Ig

KOCH (214) wendete das Ig-Präparat GAMMAVEHIN bei zwei Gruppen von Kindern an. Die erste bestand aus 25 FG, die Infekte, speziell bakterielle Infektionen wie Periporitis, Abszesse,

Zahnkeimeiterungen, Otitis media, Bronchitis, Pneumonie und Soor hatten. Die Kinder wurden mit Ig und Sulfonamiden bzw. Antibiotika behandelt. Obwohl die Beurteilung des Erfolges sehr schwierig war, hatte der Autor den Eindruck einer wirkungsvollen Unterstützung der konventionellen Therapie durch Ig, die sich vor allem in dem Ausbleiben fortschreitender Krankheitsprozesse bzw. eventueller Komplikationen äußerte.

Die zweite Gruppe umfaßte 32 Kinder jenseits des ersten Trimenon bis zu einem Jahr, die an eitriger Meningitis, primär abszedierender Pneumonie, Sepsis und Osteomyelitis litten. Diese Symptome werden auf eine verzögerte Entwicklung bei den Kindern zurückgeführt. Im Fall der Pneumonie zeigte sich eine sehr gute Wirkung des Ig, während zwei Patienten mit Sepsis trotz der Behandlung verstarben.

In einer größeren retrospektiven Studie wurde von DE LELLIS (88) eine statistische Auswertung der GAMHAVENIN-Wirkung bei Neugeborenen mit Infektionen unternommen. 77 Patienten im frühesten Kindesalter wurden neben der üblichen Therapie mit Ig-Dosen von 0,5 bis 1 ml/kg behandelt. Als Symptome werden Diarrhoe (Entwässerung), Sepsis, Enzephalitis, Nasen-Pneumonie, plurifokale Pneumonie, unifokale Pneumonie-Pneumonitis angegeben. Als Kontrollgruppe wählte man 95 Kinder, die den mit Ig behandelten bezüglich folgender Daten vergleichbar waren: Alter, Eutrophie- oder Dystrophiegrad, Krankheitsbild, durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Sterblichkeit innerhalb der ersten 48 Stunden, Sterblichkeitsquote. Alter, Trophizitätsgrad und Krankheitsbilder waren in beiden Gruppen ähnlich. Die Temperatur zeigte in der Ig-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe deutlich günstigere Verläufe. Bei mehr als 50 % der mit Ig behandelten Gruppe war eine Remission der Symptome innerhalb von 72 Stunden zu vermerken. Die Letalität innerhalb der ersten 48 Stunden betrug in der GAMHAVENIN-Gruppe 11,6 %, in der Kontrollgruppe 19,1 %. Der Unterschied in der Gesamtsterblichkeit beider Gruppen, nämlich 32 % gegenüber 51 %, war mit $p < 0,05$ signifikant. Eine niedrigere Sterblichkeits-

rate bei den mit Ig Behandelten zeigte sich bei Sepsis, plurifokaler Pneumonie, Enzephalitis und Masern-Pneumonie, nicht aber bei der unifokalen Pneumonie und bei Diarrhoe.

GAMHAVENIN wurde in der II. Kinderklinik, Lublin, bei schweren Infektionen von 54 Kindern in einer Dosierung von 1 ml/kg ein- oder mehrfach eingesetzt (126); das Kollektiv bestand aus 52 Säuglingen, einem eineinhalbjährigen und einem dreijährigen Kind. Bei den Patienten erwies sich vorher eine alleinige Therapie mit Antibiotika und Sulfonamiden als erfolglos. Nach Ig-Verabreichung konnte allgemein eine Besserung des Zustandes in Stunden bis acht Tagen verzeichnet werden. Bei Leukozytose normalisierten sich die Werte, in Fällen mit normaler Leukozytose war anfangs ein Anstieg und später eine Normalisierung zu verzeichnen. Bis auf zwei Kinder, die drei bzw. sechs Stunden nach Einlieferung verstarben, überstanden alle Patienten ihre schweren Infektionen.

Tab. LVII: Berichte zur Wirkung von GAMHAVENIN bei HG-Infektionen nach verschiedenen Autoren

Autor	n	Dosis ml/kg	Antibiotika	Erfolg
KOCH (214)	25 FG	?	+	Unterstützung der konventionellen Therapie Sehr gut bei Pneumonie Schlecht bei Sepsis
	32	?	?	
DE LELLIS (88)	77	0,5 - 1	+	Letalitätssenkung (sign.) bei Sepsis, plurifokaler Pneumonie, Enzephalitis, Masernpneumonie, nicht bei unifokaler Pneumonie und Diarrhoe
CEBALA (126)	54	1	+	Normalisierung der Leukozytenzahlen

Bei pH 4 behandeltes Ig

SIDIROPOULOS (294, 386) berichtet über 82 NG mit manifestem Infekt, davon 47 ohne nachweisbare Bakteriämie und 35 mit neonataler Sepsis, bei denen alternierend entweder Antibiotika allein oder in Kombination mit Ig zur Anwendung kamen. In der Gruppe der NG mit Sepsis war in 37 % der Fälle ein Infekt bei der Mutter und in 48 % ein Blasensprung zu eruieren. 28 % der Kinder zeigten bei der Geburt einen niedrigen Apgar-Score. 60 % waren FG, davon die Hälfte unter 1500 g. Bei 91 % ergab die Untersuchung des Magensaftes einen pathologischen Befund, 94 % hatten ein pathologisches Blutbild, 23 % eine Thrombozytopenie und 25 eine Serum-IgM-Erhöhung. Als Sepsis-Erreger fand man E. coli, Klebsiella, Streptokokken, Staphylokokken u.a. Die Auswertung des Versuches, der nach vier Jahren aus ethischen Gründen abgebrochen wurde, zeigte in der Gruppe mit Sepsis eine Verminderung der Letalität von 26 % (4/15) auf 10 % (2/20) durch die Ig-Therapie. Diese Zahlen sind mit $p=0,16$ nicht statistisch signifikant. Es war auffallend, daß vor allem FG von der Ig-Gabe profitierten: In der Ig-Gruppe starb von 13 Kindern nur eines (8 %), während in der Kontrollgruppe von neun FG vier starben (44 %) ($p<0,05$). Bei den 47 NG mit klinisch manifestem Infekt ohne positive Blut- oder Liquorkultur betrug die Gesamtletalität 13 % (sechs Patienten). 26 Patienten bekamen nur Antibiotika, die übrigen zusätzlich Ig. Von den konservativ Behandelten starben vier Kinder (15 %), von den Substituierten nur zwei (10 %) an den Folgen der Infektion. In der Ig-Gruppe bestand nach sechs Tagen ein relativ geringerer Antibiotikabedarf.

PIG-behandeltes Ig

Das österreichische Ig-Präparat ENDOBULIN wurde in einer Studie von FIBL (107) 20 Kindern mit unbeherrschbaren Infekten bei Ak-Mangel verabreicht. Die Dosis richtete sich nach dem klinischen Bild bzw. nach dem Serum-IgG-Spiegel, der mindestens 600 mg% betragen sollte. Bei sechs der 20 Patienten wurde die Behandlung nach sechs bzw. neun Monaten abgebrochen, da die körpereigene Ig-Produktion bereits ausreichend war. Die Kinder litten an Otitis, rekurrerender Bron-

chitis und Infektionen der oberen Atemwege. Unter der Ig-Substitution konnte auf Antibiotikagabe verzichtet werden. Am Ende des Behandlungszeitraumes bestand kein chronischer Infekt mehr.

3.3.5.1.3. Symptomatischer Antikörpermangel

3.3.5.1.3.1. Konsumierende Leiden, Strahlen- und Zytostatikatherapie

β -Propiolacton-behandeltes Ig

SCHNIDT (362) berichtet über vier Patienten mit inoperablen Bronchialkarzinomen, die zusätzlich zur Routinebehandlung (Adriblastin, Endoxan, Vincristin und Strahlentherapie) β -Propiolacton-behandeltes Ig in einer Dosierung von 5 x 10 g in 16 Therapiezyklen bekamen. Zum Vergleich wurden ohne Randomisation Patienten ausgewählt, die nach dem gleichen Therapieschema ohne Ig behandelt worden waren. Der Wirknachweis des Ig sollte anhand von Temperaturmessungen, Leukozytenbestimmungen und Beobachtung der Serum-Ig-Spiegel erbracht werden. Die Serum-Konzentrationen stiegen nach der hochdosierten Ig-Gabe nur geringfügig an. In beiden Gruppen war eine ausgeprägte Myelodepression als Folge der Chemotherapie zu beobachten. Bei den substituierten Patienten zeigte sich ein günstigerer Temperaturverlauf, eine deutlich geringere Anzahl an Infektionen und eine geringere Mortalität infolge von Infektionen, nämlich 2 bis 3/6 bei der Kontrollgruppe gegenüber 0/4 bei der Ig-Gruppe. Der Autor beurteilt diese Ergebnisse vorsichtig, da wegen fehlender Randomisierung und Kontrolle mit Verfälschungen gerechnet werden muß.

HONDORF (280) behandelte Patienten, die unter zytostatischer Therapie standen und als Folgeerkrankungen Herpes zoster, schweren Herpes simplex, Pyodermien und eitrige Bronchitiden hatten, mit demselben Präparat. Alle 40 Patienten profitierten von der Ig-Gabe, zum Teil schon nach einmaliger Verabreichung (siehe Tab. LVIII).

Tab. LVIII: Wirkung von β -Pro-behandeltem Ig bei Patienten unter Zytostatikatherapie (Einzelfälle) nach HOHDORF (280)

Indikationen	n	Therapie Sq Ig i.v.	Antibiotika	NW	Erfolg
Herpes zoster	14	3 - 4	-	-	+++
Herpes simplex	5	1 - 2	-	-	+++
eltrige Bronchitis	6	2	+	-	++
Bronchopneumonie	4	2	+	-	++
Myeloische Insuffizienz	5	3	+	-	+++
Abszesse, Fisteln	3	2	+	-	+
Pyodermien	3	1	-	-	+++

+ = geringer Erfolg
 ++ = guter Erfolg
 +++ = sehr guter Erfolg

Der gleiche Autor (279) führte elektronenmikroskopische Untersuchungen an 62 Patienten mit Zoster und 18 Patienten mit Herpes simplex durch. Alle Probanden wurden wegen Tumorerkrankungen mit Zytostatika und/oder Strahlen behandelt. Bei schwerem Verlauf der Zosterinfektion und Generalisierung wurden den Patienten 10 g INTRAGLOBIN an zwei Tagen verabreicht. Vor und nach der Infusion wurde Pustelsekret zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. Die Proben der noch Unbehandelten zeigten im Mikroskop und in der Zellkultur große Virusmengen. Die nach Ig-Gabe entnommenen Proben ließen im E-Mikroskop einen dichten Ig-Saum um die Varizellen-Zoster-Viren erkennen. Nach 24 Stunden waren die meisten Zoster-Vesikeln ausgetrocknet, es konnten keine Viren mehr nachgewiesen werden. Die klinische Beobachtung ergab eine deutliche Besserung der Zosterneuralgie binnen 48 Stunden, in vielen Fällen sogar Schmerzfreiheit. Bei keinem der Patienten trat eine bakterielle Superinfektion auf. Die lokale Entzündung

bildete sich rasch zurück und die Bläschen trockneten in vier bis sechs Tagen völlig aus. In den meisten Fällen waren die Effloreszenzen am neunten Tag abgeheilt, ohne daß Antibiotika lokal gegeben worden waren. Während der Ig-Behandlung konnte bis auf wenige Ausnahmen die Zytostatikatherapie fortgesetzt werden. Komplikationen wie Zoster-Enzephalitis traten in keinem Fall auf.

Einen günstigen Effekt von INTRAGLOBIN bei Patienten mit Zoster unter zytostatischer Therapie konnte auch KUPCZYK (zitiert bei 362) beobachten. Es erfolgte ein Rückgang der Zosterneuralgie in 48 Stunden und eine Verkürzung des Krankheitsverlaufes um ein bis zwei Wochen gegenüber der Kontrollgruppe mit i.m. Standard-Ig-Therapie.

3.3.5.1.3.2. Erkrankungen des hämopoetischen und lymphatischen Systems

Standard-Ig

BODEY (49) testete die Wirkung von i.v. verabreichtem Standard-Ig bei Patienten mit akuter Leukämie mit Infektionen. 46 Patienten mit insgesamt 42 fieberhaften Infektionen wurden nach Zufall entweder der Ig-Gruppe (10 ml/m²/d Ig + Antibiotika) oder der Kontrollgruppe (nur Antibiotika) zugeteilt. Behandlungserfolge zeigten sich in 20 Fällen aus der Ig-Gruppe und in 24 Fällen aus der Kontrollgruppe. Die Häufigkeit von Superinfektionen war in beiden Gruppen gleich. Die Routine-Ig-Therapie bei fieberhaften Infektionen auf der Grundlage einer akuten Leukämie zeigte keine signifikanten Erfolge.

Pepsin-behandeltes Ig

HASEGAWA (164) berichtet über die Anwendung des Präparates GAMMAVENIN bei Infektionen während der Behandlung von Leukämien. Elf Patienten, die an verschiedenen Leukämieformen litten und unter zytostatischer Therapie standen, bekamen wegen bestehender Infektionen je 50 ml Ig und Antibiotika. Es bestanden folgende infektiösen Befunde: Abszeß, Stomatitis, Sepsis und Pneumonie; als Erreger wurden Pseudomonas, Klebsiella, Enterobakter, Candida albicans, Streptokokken,

E. coli und Pneumokokken isoliert. Bei insgesamt 15 infektiösen Episoden war die Ig-Therapie siebenmal effektiv, d.h. bei unveränderter und erfolgloser Antibiotikabehandlung trat innerhalb von sieben Tagen nach Ig-Infusion eine entscheidende Besserung ein. Fünf Infektionen konnten mit GAMMAVENIN nicht beherrscht werden, bei drei war eine Beurteilung nicht möglich. Die Patienten, die auf die Ig-Therapie ansprachen, hatten Abszesse, Stomatitis, Sepsis und Pneumonie und wurden zusätzlich mit CARBENICILLIN, POLYMYXIN-B, CEPHALOTIN allein oder in Kombination behandelt.

Weitere Erfahrungen über die Ig-Therapie bei Leukämien wurden von ISHIGURO (188) veröffentlicht. 13 Patienten, bei denen Serumhepatitis, Pneumonie, Pharyngitis, Pyothorax und Sepsis diagnostiziert worden war, bekamen eine GAMMAVENIN-Dosis von 50 ml, wenn nach drei oder mehr Tagen durch Antibiotikatherapie keine Fiebersenkung eintrat. Als außerordentlich effektiv wurden acht Fälle gewertet, bei denen sich die Körpertemperatur innerhalb von drei Tagen normalisierte, die infektiöse Symptomatik gebessert wurde und sich für mehr als eine Woche nicht wiederholte (bei Klebsiellenpneumonie, Serumhepatitis und Pharyngitis). Bei einem Patienten war die Therapie effektiv, d.h. die Körpertemperatur wurde nach Ig-Infusion für mindestens 48 Stunden gesenkt, stieg dann aber wieder an. Fünf Patienten profitierten nicht von der Behandlung.

Bei 27 Kindern, die an akuter Myeloblastenleukämie bzw. akuter lymphatischer Leukämie erkrankt waren, kam ebenfalls GAMMAVENIN zur Infektionsbekämpfung zur Anwendung (418). Wenn eine Infektion mit Sicherheit angenommen werden konnte, wurde die antileukämische Behandlung unterbrochen und mit Antibiotika therapiert (CEPHALOTIN, CARBENICILLIN, SULBPENICILLIN, allein oder in Kombination mit Aminoglykosiden und KANAMYCIN). Wenn länger als drei Tage Fieber bestand und keine Anzeichen für eine Normalisierung der Körpertemperatur vorhanden waren, wurden zusätzlich zur Antibiotikatherapie 2 ml/kg Ig ein- oder mehrmals appliziert. Nach Bedarf erfolgten Blut- oder Leukozytentransfusionen. Bei insgesamt 52 Infektionen erwies sich diese Therapie in 77 % (40 Infusionen) als effektiv: die Kör-

pertemperatur normalisierte sich innerhalb von sieben Tagen. 23 % der infektiösen Perioden sprachen nicht auf die Behandlung an.

HORIUCHI (177) verglich bei 30 Kindern, die auf der Basis einer Leukämie oder eines malignen Lymphoms Infektionen entwickelt hatten, ein Pepsin-behandeltes Ig-Präparat mit einem sulfonierten Ig-Präparat. Von 16 mit dem Pepsin-Ig Behandelten zeigten sieben vorerst eine Besserung; bei vier von ihnen kam es jedoch später erneut zu Infektionen. Insgesamt zeigte sich, daß in einigen Fällen, in denen durch das Pepsin-Ig keine Wirkung erzielt worden war, sulfoniertes Ig noch einen positiven Effekt zeigte, wohingegen bei Infektionen, die durch sulfoniertes Ig nicht beherrschbar waren, auch durch Pepsin-Ig keine Besserung erreicht wurde.

Plasmin-behandeltes Ig

In einer französischen Zusammenstellung (378) von Fällen, bei denen plasminverdautes Ig angewendet wurde, wird über 74 Patienten mit malignen Erkrankungen des hämopoetischen Systems berichtet. Bei acht der Behandelten erfolgte die Ig-Verabreichung als Präventivmaßnahme. In 36 Fällen wurde das Präparat zur Infektionsbekämpfung eingesetzt; dabei zeigte sich 32mal ein gutes Ergebnis, dreimal ein mittelmäßiges und einmal ein schlechtes.

ROSENBERG (340) berichtet über sieben Kinder, die bei bestehenden malignen Erkrankungen des blutbildenden Systems mit 3 bis 6g Ig wöchentlich behandelt wurden. In drei Fällen konnte der durch antimetabolische Therapie induzierte Zustand der Myelodepression mit Ig und Antibiotika infektfrei gehalten werden. Bei einem Kind, bei dem eine Panzytopenie nachgewiesen wurde, konnte eine Pyocyaneusinfektion mit einer einmaligen Ig-Applikation beherrscht werden. Auch bei Varizellen und Herpes zoster beobachtete der Autor gute Verläufe nach Ig-Verabreichung.

Bei pH 4 behandeltes Ig

Das unter pH 4-Behandlung hergestellte Präparat SANDOGLOBULIN kam bei 12 Patienten zur Anwendung (163), die an Plasmocytose, Lymphadenose, Lymphogranulomatose und malignen Lymphomen litten. Bei zehn der Patienten lagen die Serum-Ig-Spiegel deutlich unter der Norm. Es wurden ein- bis viermal je 6 g Gammaglobulin verabreicht. Fünf Patienten hatten bei Beginn der Therapie vorbestehende Infektionen, die bei drei Kranken durch Ig-Gabe gebessert wurden. Neue Infektionen traten während der Behandlung nicht auf.

Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie beobachtete SCHEDEL (355, 356, 357) 70 Patienten mit multiplem Myelom (38 Patienten), H. Waldenström (14 Patienten) und chronisch lymphatischer Leukämie (18 Patienten). Als Kriterium für die Aufnahme in die Studie wurde ein sekundäres Ak-Mangel-Syndrom ($\text{IgM} < 0,6 \text{ g/l}$ bzw. $\text{IgG} + \text{IgA} < \text{Norm}$) vorausgesetzt. 37 Patienten wurden im Abstand von 18 bis 26 Tagen mit jeweils 12 g SANDOGLOBULIN behandelt. Bei dieser Gruppe fiel auf, daß, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, durch die Ig-Therapie eine wesentliche Besserung bestehender chronischer Bronchitiden erreicht werden konnte. Prophylaktische Ig-Gaben bei symptomfreien Patienten konnten in ihrer Wirkung nicht beurteilt werden.

Tab. LIX: Auftreten von chronischer Bronchitis und Harnwegsinfekten bei 70 Patienten mit sekundärem Ak-Mangel mit und ohne Ig-Substitution (355)

	Ig-Gruppe			Kontroll-Gruppe		
	Chron. Bronch.	HWI	Symptom-frei	Chron. Bronch.	HWI	Symptom-frei
Vor Therapie	18	1	15	8	3	21
Nach Therapie	1	1	32	9	2	21

β -Proplolacton-behandeltes Ig

Ausgehend von Untersuchungen, denen zufolge während immunsuppressiver Behandlung bei Kindern mit Leukämie das Immunsystem stark beeinträchtigt ist (siehe 3.2.5.1.3.), wurde in das Behandlungskonzept der sogenannten Berlin-Frankfurt-Münster-Gruppe (223) zur Therapie der akuten lymphatischen Leukämie die regelmäßige Ig-Verabreichung mit aufgenommen. Nach vierwöchiger aggressiver Polychemotherapie wird das Präparat INTRAGLOBIN dreimal in 14-tägigen Abständen verabreicht. Die geringe Zahl von Todesfällen in der Konsolidierungsphase (335) spricht für die Effektivität der Ig-Gabe, die statistisch jedoch aus ethischen Gründen nicht abgesichert wurde.

TYMPNER (427) konnte bei einem Patienten nachweisen, daß unter zytostatischer und Strahlentherapie mit niedrigen Ig-Serumkonzentrationen, niedrigen absoluten Granulozytenzahlen und niedrigem Phagozytoseindex nach i.v. Verabreichung von 2 x 5 g INTRAGLOBIN die Phagozytoseleistung deutlich angehoben werden kann.

SCHMIDT (361) berichtet über vorläufige Ergebnisse einer Untersuchung an 18 Patienten mit Bronchialkarzinom, die aggressiv zytostatisch therapiert wurden. Nach einem festgelegten Randomisationsplan bekamen die Patienten entweder an den Tagen 1, 4 und 8 jeweils 10 g INTRAGLOBIN i.v. oder keine zusätzliche Therapie. Während der vier beobachteten Chemotherapiezyklen wurden bakterielle Infekte bei einem Patienten aus der Ig-Gruppe (Urosepsis bei Querschnittssymptomatik) und bei fünf Patienten aus der Kontrollgruppe (Abszesse, Sepsis, Pneumonie) festgestellt. Die klinische Beobachtung wird durch Serumkontrollen unterstrichen, nach denen in der Ig-Gruppe signifikant höhere IgG-Serumspiegel gemessen wurden als in der Kontrollgruppe.

Sulfoniertes Ig

In der bereits erwähnten Studie von HORTUCHT (177), in der die Wirkung von Pepsin-verdaulichem und sulfoniertem Ig bei Infektionen auf dem Boden von Leukämien oder malignen Lymphomen verglichen werden sollte, erwies sich das sulfonierete Präparat im Cross-Over-Experiment als geringfügig wirksamer auf der 20 %-Signifikanzebene. Von 13 mit dem Präparat Behandelten war bei fünf eine Besserung festzustellen; im weiteren Verlauf traten bei diesen Patienten keine neuen Infektionen auf.

3.3.5.1.3.3. Post-Op, traumatisch

Pepsin-verdautes Ig

PROBST (329) untersuchte an 93 Patienten, bei denen eine Rektumexstirpation durchgeführt wurde, in einer prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studie den Einfluß von post-Op-verabreichtem Ig auf Wundheilung und Infektionsinzidenz. Die Testgruppe (46 Patienten) erhielt 30 bis 60 min. nach der OP 5 g GAMMAVENTH und nach 24 und 48 Stunden noch einmal jeweils 2,5 g. Eine Antibiotikaprophylaxe wurde routinemäßig nicht durchgeführt. Test- und Kontrollgruppe (47 Patienten) waren hinsichtlich der Risikofaktoren und des prä-OP-Zustandes vergleichbar.

Die Laborparameter Temperatur, Leukozyten, BSG, Serumweiß brachten keine Hinweise auf unterschiedliche post-OP-Verläufe in den Gruppen. Die Heilung der Sakralwunde, die in 93 % der Fälle kontaminiert war, zeigte allerdings deutliche Unterschiede zwischen den Patientengruppen: Die Tage mit putriden Sekretion waren in der Kontrollgruppe mit 7,61 gegenüber der Testgruppe mit 0,71 signifikant vermehrt ($p < 0,001$). Die Dauer der serösen Sekretion war bei beiden ähnlich. Die Rate der primären Heilung (trockene Wunde bei Entlassung) zeigte ebenfalls günstige Zahlen für die Ig-Gruppe ($p < 0,01$). Spätabszesse nach Entlassung fanden sich einmal in der Testgruppe, viermal bei den Kontrollen. Signifikante Ergebnisse zeigte sich auch in bezug auf die Krankenhausliegezeit ($p < 0,01$). Die Inzidenz von Pneumonien und Harnwegsinfektionen zeigte keine Abhängigkeit von der Art der Therapie.

SHIBATA (384) wendete das gleiche Präparat bei 21 Patienten mit chirurgischen Infektionen an, von denen die meisten auf Antibiotika nicht angesprochen hatten. Erwachsene bekamen 2,5 g Ig (mit Wiederholung nach einer Woche, wenn sich keine Besserung zeigte), Kinder 50 bis 100 mg/kg.

Vier der Patienten, bei denen Antibiotika nicht geholfen hatte, wurden durch die Ig-Therapie von der Infektion geheilt. In neun Fällen trat eine Besserung fast aller Hauptsymptome innerhalb von fünf Tagen ein. Bei vier Patienten bestand die Infektion noch nach sieben Tagen, sechs waren nicht beurteilbar. Die Effektivität von GAMMAVENIN in bezug auf die verschiedenen identifizierten Bakterien wurde vom Autor tabellarisch zusammengestellt (Tabelle LX).

Tab. LX: Effektivität von GAMMAVENIN bei Infektion mit verschiedenen Bakterien nach SHIBATA (384)

Bakterien	n	erfolgreich	nicht erfolgreich oder nicht beurteilbar	Effektivität %
unbekannt	6	3	3	50
Staphylokokken	3	3	6	100
E. coli	3	2	1	67
Pseudomonas aerug.	3	2	1	67
Gemischte Infekt.:				
vornehmlich Pseudomonas aerug.	4	2	2	50
vornehmlich E. coli	4	1	3	25
Gesamt	23	13	10	57

Zur Beurteilung der Ig-Wirkung bei Risikopatienten mit Peritonitis bzw. Karzinomen im Abdominalbereich stellte KUMHER (231) die Befunde von 115 Patienten zusammen, die zusätzlich zur antibiotischen Therapie 2,5 g GAMMAVENTIN in den ersten drei post-OP-Tagen bekamen; in einigen Fällen von schwerer kotiger Peritonitis wurden Tagesdosen von 3,5 und 10 g verabreicht. Von 65 Patienten mit Peritonitis kamen sieben ad exitum (Letalität 10,8 %). Da 51 Patienten dieser Gruppe eine kotige Peritonitis aufwiesen, deren Letalität mit 34 bis 62 % beziffert wird (179), bezeichnet der Autor das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung als besonders günstig.

LITARCZEK (zitiert bei 284) berichtet über 148 chirurgische Patienten, die postoperativ eine Sepsis oder einen beginnenden septischen Schock hatten. Ein Teil der Patienten wurde neben der üblichen Behandlung mit GAMMAVENTIN therapiert. In der Gruppe von 83 Patienten ohne Ig betrug die Letalität 54,2 %. Bei 35 Patienten mit vergleichbarem Krankheitsbild, denen 5 bis 15 g Ig innerhalb zwei bis sechs Tagen infundiert wurde, konnte die Letalität auf 43 % reduziert werden.

Beobachtungen an 93 chirurgischen Patienten (97), die in der post-OP-Phase zusätzlich zu Antibiotika GAMMAVENTIN erhielten, wurden von DRI ISCHUI TE veröffentlicht. 71 Patienten hatten postoperative bakteriell-toxische Komplikationen, die auf die antibiotische Behandlung allein nicht ansprachen. 22 Patienten bekamen das Ig zur akuten Absicherung bei nicht infektiöser Ausgangslage. Die Dosierung betrug durchschnittlich über drei Tage 10 bis 150 ml pro Tag und wurde je nach Ansprechen auf die Therapie oder nach dem Körpergewicht reguliert. Bei mehr als der Hälfte der 71 Patienten mit Infektionen ließ sich eine Fiebersenkung, Besserung des Allgemeinzustandes und Verkürzung der Rekonvaleszenz beobachten. Eine Objektivierung von Resultaten bei der Gruppe, die GAMMAVENTIN bei nicht infektiöser Ausgangslage erhalten hatte, war nicht möglich.

MATSUKARA (259) beschreibt zehn Fälle, bei denen nach cardio-chirurgischen Eingriffen schwere postoperative Infektionen auftraten. Die medikamentöse Behandlung setzte sich aus Antibiotika und GAMHAVENIN zusammen; als Ig-Dosis wählte man 2 bis 4 ml/kg initial, dann bei Bedarf 1 bis 2 ml/kg. Bei einem Patienten besserten sich die Symptome innerhalb von 24 Stunden wesentlich, zwei Patienten zeigten binnen 48 Stunden eine deutliche Besserung, ein Patient innerhalb von 72 Stunden. In zwei Fällen bestanden die Symptome auch nach 72 Stunden weiter. Die verbleibenden vier Verläufe konnten im Zusammenhang mit der Ig-Verabreichung nicht gewertet werden.

Gute Ergebnisse erzielte UDAGAWA (433) bei der Behandlung von sieben gynäkologischen Patientinnen mit 1 bis 23 Dosen von 50 ml GAMHAVENIN. Die Frauen hatten nach Tumoroperationen schwere Infektionen bekommen. Die Wirkung des Ig wurde folgendermaßen gewertet:

- | | |
|---------------|---|
| sehr wirksam: | deutliche Besserung der Hauptsymptome in drei Tagen, bei Versagen von Antibiotika |
| wirksam: | deutliche Besserung der Symptome in fünf Tagen |
| unwirksam: | keine Besserung nach sieben Tagen |

Als sehr wirksam wurde die Therapie bei zwei (bis drei) Frauen eingestuft; (drei) bis vier der Fälle konnten wirksam beeinflußt werden, eine Patientin war nicht beurteilbar.

Tab. LXI: Studien zur Wirkung von GAMMAVENIN bei post-OP-Infektionen
nach verschiedenen Autoren

Autor	n	Dosierung	Indikation	Ergebnis
PROBST (329)	93	5g-2,5g-2,5g	Rektumexstirpation	Wundheilung + Liegezeit sign. besser; Infektionen, Labor: unverändert
SHIBATA (384)	23	Erw. 2,5 g K. 50-100 mg/kg	Chirurg. Infektionen	sehr gut: 4 gut: 9 schlecht: 4 unklar: 6
KUMMER (231)	115	2,5 g (-10 g)	Peritonitis, Karzinom	Peritonitis: Letalität: 10,8 % (Literatur: 34-62 %)
LIARCZEK (zitiert bei 284)	148	5-15 g	Sepsis	Letalität: 43,0 % Ig: 54,2 % Kontrolle: 54,2 %
DREISCHULTE (97)	71	3x10-150 ml	Infektionen	bei über 50 %: Fiebersenkung, Allgemeinbefinden besser, Rekonvaleszenz verkürzt
IMATSUKARA (259)	10	2-4 ml/kg (+1-2 ml/kg bei Bedarf)	Infektionen nach Herz-Op	ausgezeichnet: 1 effektiv: 2 ziemlich effektiv: 1 nicht effektiv: 2 unklar: 4
UDAGAWA (433)	7	1-23 x 50 ml	Infektionen nach Gyn.-Op	sehr wirksam: 2 wirksam: 4 unwirksam: unklar: 1

β -Propiolacton-behandeltes Ig

In einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie von DUSWALD (102, 103) sollte geprüft werden, ob das Präparat INTRAGLOBIN bei bakteriellen Infektionen nach Operationen wirksam ist. Als Auswahlkriterien für die 150 Patienten, die in die Studie einbezogen wurden, galten elektive abdominal- oder thoraxchirurgische Eingriffe mit einer Mindestoperationsdauer von 120 Minuten. Durch Randomisierung wurden je 50 Patienten der Kontrollgruppe A (ohne Ig), der Gruppe B (2,5 g Ig am ersten post-OP-Tag) oder der Gruppe C (10 g Ig am ersten und 10 g Ig am zweiten post-OP-Tag) zugeteilt. Die Gruppen unterschieden sich bis zum Beginn der Ig-Therapie nicht wesentlich in allen Parametern, die auf das Infektionsrisiko Einfluß nehmen können.

Zur Auswertung wurde der Operationstyp, der als wichtigste Ursache für das Ausmaß von post-OP-Infektionen gilt, nach den Kriterien des National Research Council klassifiziert. Obwohl die Operationsarten statistisch gleich verteilt waren, bestand für die Therapiegruppe C ein Übergewicht an Dickdarmoperationen mit hohem Operationsrisiko.

Die Serum-IgG-Spiegel, die vor dem Versuch nicht signifikant verschieden waren, zeigten nach Ig-Gabe den in Abbildung 14 gezeigten Verlauf.

Nach Ig-Gabe stieg der IgG-Mittelwert von Gruppe C signifikant gegenüber den anderen Gruppen an. Am dritten post-OP-Tag waren die Mittelwerte zwischen den drei Gruppen hochsignifikant unterschiedlich. In der Gruppe C war der IgG-Konzentrationsanstieg vom dritten bis 14. post-OP-Tag geringer als in den anderen Gruppen. Die IgM- und IgA-Spiegel zeigten in ihrem Verlauf keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen.

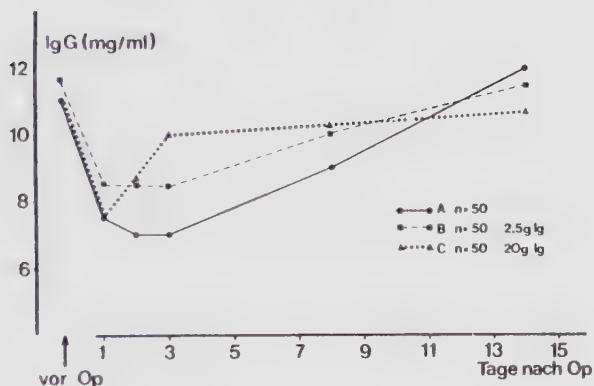


Abb. 14: Mittelwertklassen der IgG-Konzentration in den Therapiegruppen A, B und C nach DUSWALD (103)

Die Auswertung der Temperaturkurven vom zweiten bis sechsten post-OP-Tag zeigte bei Gruppe C einen signifikant günstigeren Verlauf im Vergleich zur Gruppe A.

Untersuchte man die Inzidenz lokaler Infektionen im Zusammenhang mit dem durch die OP-Art bedingten Infektionsrisiko, ergab sich folgendes Bild: In der Gruppe mit geringerem Risiko ("clean" und "clean-contaminated") hatten 15 Patienten der Gruppe A, 15 Patienten der Gruppe B und sechs Patienten der Gruppe C lokale Infektionen; diese Verteilung ist bei zweiseitiger Fragestellung auf dem 5 %-Niveau signifikant. Bei Patienten mit höherem Infektionsrisiko ("contaminated" und "dirty") war der Anteil lokaler Infektionen nicht unterschiedlich.

Zusätzlich zu diesen Parametern wurde der Verlauf länger andauernder (>14 Tage) lokaler Infektionen und das Auftreten allgemeiner Infektionszeichen beurteilt. In den Gesamtgruppen hatten neun Patienten der Gruppe A (18 %), elf Patienten der Gruppe B (22 %) und vier Patienten der Gruppe C (8 %) manifeste allgemeine Infektionszeichen bei länger bestehenden lokalen Infektionen. Aufgeschlüsselt nach dem Infektionsrisiko ergaben sich für die Gruppe mit niedrigerem Risiko wiederum signifikante Zahlen zugunsten der Gruppe C ($p < 0,05$); die Gruppe mit höherem Risiko zeigte ebenfalls eine deutliche Tendenz, die auf eine Ig-Wirkung in der Gruppe C hindeutet.

Untersuchungen über den Zusammenhang des Serum-IgG- und -IgM-Spiegels mit dem klinischen Verlauf ergaben, daß Patienten mit gestörtem Heilverlauf auch einen signifikant größeren Abfall dieser Ig unmittelbar post-OP haben.

Zusammengefaßt ließen sich folgende Ergebnisse herausarbeiten:

Temperatur

Zwischen zweiten und sechsten Tag: Gr. C unter Gr. A (signifikant)

Temperaturabfall nach zweiter Injektion in Gr. C stärker als bei A und B ($p < 0,025$)

Serum-IgG

Am dritten post-OP-Tag: Gr. C > B > A ($p < 0,05$ bis $p < 0,001$)

3. bis 14. post-OP-Tag: Gruppe C schwächerer Anstieg als A und B

Ig-Spiegel und Verlauf

Gestörte Heilung korreliert mit erniedrigtem IgG und IgM (signifikant)

Lokale Infektionen

Leichter Inf.-Risiko: Gr. C (sechs P.) besser als A (15 P.) und B (15 P.). ($p < 0,05$)

Schwereres Inf.-Risiko: nicht unterschiedlich

Infektionsdauer über 14 Tage mit allgemeinen Infektionszeichen:

Gesamt: Gr. C (4 %) besser als Gr. A (18 %) und B (22 %)

Leichter Risiko: Gr. C (3,5 %) besser als Gr. A (12,1 %) und B (17,2 %) ($p < 0,05$)

Schwereres Risiko: Gr. C (13,6 %) besser als Gr. A (29,4 %) und B (28,6 %) (nicht signifikant)

3.3.5.2. Prophylaxe und Therapie von Infektionen ohne nachgewiesenen Antikörpermangel (siehe Einführung bei 3.2.5.2.)

3.3.5.2.1. Sepsis

PepsIn-behandeltes Ig

Die Anwendung von GAMHAVENIN bei bakterieller Sepsis ist umstritten. LIIDQUIST (240) behandelte im Rahmen einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie 67 Patienten mit Sepsis, von denen 59 beurteilt werden konnten. Testgruppe (31 Patienten) und Kontrollgruppe (28 Patienten) unterschieden sich in Hinsicht auf die für die Diagnose entscheidenden Parameter nicht wesentlich voneinander, mit der Ausnahme, daß die Patienten, die Ig erhielten, jünger waren. Als Ig-Dosis wurde 0,15 g (3 ml)/kg nach Einlieferung, nach 24 Stunden, nach 48 Stunden und dann wöchentlich gewählt. Alle Patienten bekamen Antibiotika. Der Erkrankungsbeginn lag im Durchschnitt sechs Tage zurück.

Bei der Auswertung von 29 klinischen Parametern, der Temperaturkurven (und Antibiotikabedarf) und der ausführlich bestimmten Laborwerte ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ig-Gruppe und Kontrollgruppe, wenn als Signifikanzgrenze 5 % angenommen wurde. Eine Aufschlüsselung nach der Art der Erreger ergab keine zusätzliche Information.

Der Autor schließt aus diesen Beobachtungen, daß GAMHAVENIN bei Patienten mit Sepsis, die auf Antibiotika ansprechen, bei relativ hoher Dosierung keine therapeutische Wirkung hat.

Andere Berichte über die Effektivität von GAMHAVENIN bei Sepsis beschränken sich auf Einzelfallbeobachtungen. LANG (236) beschreibt die Geschichte einer Patientin, die nach Zangenentbindung bei intrauterinem Fruchttod ein bedrohliches septisches Bild mit schwerer Enterocolitis, Pleuropneumonie und Infektion des Genitale hatte. Als Erreger

wurde hämolytischer *Staphylococcus aureus* isoliert. Unter METICILLIN und 35 ml Ig war innerhalb weniger Tage der septische Prozeß beherrscht. Eine weitere Patientin, die nach septischem Abort eine Enterokokkensepsis mit Pleuropneumonie, Pericarditis und Cholecystitis entwickelt hatte, konnte ebenso mit RISTOCETIN und 75 ml GAHNAVENIN geheilt werden.

Von vier Patienten mit Urosepsis bei obstruktiver Pyelonephritis konnte TUHN (424) mit hochdosierter Ig-Gabe zwei retten; die allgemeine Letalität des Endotoxinschockes in diesen Fällen wird mit 60 bis 80 % angegeben.

Keinen Effekt der Ig-Therapie beobachtete HANZ (254) bei 19 Patienten, die aus verschiedenen Ursachen Sepsen mit gramnegativen Erregern entwickelt hatten. 15 der Kranken erhielten Blut, Serumkonserven, GAHNAVENIN oder ein β -Pro-behandeltes Ig-Präparat. Der Autor führt den mangelnden Erfolg der Ig-Therapie auf zu niedrige Dosierung zurück.

Bei pH 4 behandeltes Ig

BARANDUN (21) beschreibt zur Erläuterung der Ig-Wirkung bei Mangel an spezifischen Antikörpern den Fall eines 19-jährigen Patienten mit Streptokokkensepsis, die durch Pneumonie, Thoraxemphysem, bakterielle Arthritis und Nephritis kompliziert war. Nach nicht erfolgreicher initialer Penicillinbehandlung wurden 100 g Ig SRK i.v. über vier Tage verteilt verabreicht (≈ 2 g/kg). Ak gegen den in der Blutkultur identifizierten Erreger hämolytischer *Staphylococcus aureus* waren in dem Präparat in einer Konzentration von 300 IU/ml in 6 %iger Lösung enthalten. Nach Verabreichung der ersten zwei Ig-Dosen fanden sich diese Ak im Patientenserum, verschwanden aber bei fortbestehender Sepsis wieder. Die Blutkultur wurde nach zwischenzeitlicher Besserung daraufhin wieder positiv. Erst nach weiterer Ig-Gabe ließen sich erneut spezielle Ak im Serum nachweisen. Die Blutkulturen wurden wieder negativ und die Symptomatik besserte sich. Nach drei Wochen konnte der Patient entlassen werden. BARANDUN beschreibt das zugrunde liegende Phänomen als konsumptiven Ak-Mangel.

B-Pro-behandeltes Ig

Nach TYMPHER (427) ist bei Sepsis mit gestörter Granulozytenfunktion durch Infusion von B-Pro-behandeltem Ig eine Steigerung des Phagozytoseindex möglich. Die Granulozytenfunktion wird neben dem Vorhandensein intakter IgG-Moleküle als entscheidend bei der Überwindung schwerer bakterieller Infektionen beschrieben.

HALLZ (254) konnte bei 19 Patienten mit Sepsis, von denen ein Teil INTRAGLOBIN erhalten hatte, keinen positiven Effekt der Ig-Therapie feststellen. Der Autor führt den mangelnden Erfolg auf zu niedrige Dosierung zurück.

3.3.5.2.2. Peritonitis

Pepsin-behandeltes Ig

Bei zehn Kindern, die aus verschiedenen Gründen eine Peritonitis entwickelt hatten, kam nach einer Veröffentlichung von UCHINO (432) GAMMAVENIN in einer durchschnittlichen Dosis von ein- bis zweimal 1 ml/kg zur Anwendung. Dazu wurden Antibiotika verabreicht. Als Kriterien für die Wirkung des Therapieresultates galten Fieberabfall innerhalb 6 bis 24 Stunden, Normalisierung der Leukozytenzahl und das Verschwinden der toxischen Symptomatik. Bei fünf Kindern zeigten sich gute Erfolge, vier sprachen nicht auf die Therapie an, eines wurde nicht beurteilt.

Plasmin-behandeltes Ig

Der Wirknachweis von Plasmin-behandeltem Ig bei schwerer Peritonitis sollte in einer prospektiven, randomisierten Untersuchung von ABRARD (2) an 38 Patienten erbracht werden. Die Kontrollgruppe erhielt die Standardbehandlung (OP + Antibiotika), die Ig-Gruppe bekam zusätzlich das Präparat VEINOGLUBULINE in einer durchschnittlichen Dosierung von 150 mg/kg/Tag bzw. 850 mg/kg insgesamt (minimal: 5 g dreitägig; maximal: 9 g zweitägig). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich hinsichtlich der Parameter Alter, Geschlecht,

erschwerende Faktoren, die zu abdomineller Beeinträchtigung führen.

Die Auswertung ergab 79 % gute und 21 % schlechte oder neutrale Ergebnisse in der Ig-Gruppe, im Gegensatz zu 21 % guten und 79 % schlechten oder neutralen Ergebnissen bei der Kontrolle. Der Unterschied ist im χ^2 -Test bei 0,05 signifikant. Die Kriterien für die Beurteilung gut oder schlecht bzw. neutral sind nicht angegeben. Weitere Berechnungen ergaben, daß der Erfolg in der Ig-Gruppe unabhängig vom Anteil an erschwerenden Faktoren war, wohingegen bei der Kontrollgruppe erschwerende Faktoren zu schlechteren Ergebnissen führten. Das Alter hatte auf die Resultate in beiden Gruppen keinen Einfluß von signifikanter Bedeutung.

Bei pH 4 behandeltes Ig

SCHNOTZ (365) beschreibt den Krankheitsverlauf von zwei Patienten, die im Rahmen einer Untersuchung an 16 Fällen mit schweren bakteriellen Allgemeininfekten bei pH 4 behandeltes Ig bekamen. Die Dosierung betrug durchschnittlich 12 g in drei Tagen. Beide Patienten hatten nach Darmperforation eine schwere Begleitperitonitis mit septisch-toxischem Zustand. Der Verlauf der Infektionen wird als günstig bezeichnet, wenn auch wegen der gleichzeitigen Verabreichung von Antibiotika keine endgültige Beurteilung der Ig-Wirkung erfolgt.

3.3.5.2.3. Verschiedene bakterielle Infektionen

Pepsin-behandeltes Ig

KODAMA (215) berichtet über 20 Patienten mit bakteriellen Infektionen, bei denen trotz hoher Antibiotikadosen keine Entkeimung erreicht werden konnte. Die Körpertemperatur normalisierte sich nach GAMHAVENIN-Gabe in den 18 Fällen mit Fieber innerhalb von ein bis vier Tagen. In zehn Fällen mit Leukozytose wurde die Leukozytenzahl in zwei bis vier Tagen auf den Normalwert gebracht. In drei von vier Fällen, bei denen vor Ig-Applikation die Erregerresistenz gegen Antibiotika getestet worden war, zeigte sich nach Ig-Therapie eine Ände-

rung des Resistenzverhaltens. Die Wirkung von GANNAVENTIN wird 14 mal als ausgezeichnet und sechsmal als gut klassifiziert.

Gute Erfahrungen mit dem Präparat machte auch TAJIMA (417) bei zehn Patienten mit chronischer purulenter Osteomyelitis, zwei infizierten offenen Frakturen und zwei Spondylitiden mit Entzündung der Zwischenwirbelscheiben. Die Patienten hatten seit zwei bis 73 Monaten Beschwerden. Als Erreger wurden gramnegative Bakterien und Staphylococcus aureus identifiziert. Die Behandlung bestand in OP, Antibiotikagabe und Ig-Applikation in Dosen von 1 bis 3 x 50 ml. Zur Bewertung der Effektivität wurden Körpertemperatur, weißes Blutbild und BSG registriert. Bis auf einen Patienten sprachen alle auf die Therapie an, ein Fall wurde sogar als hervorragend bezeichnet.

20 Patienten mit Harnwegsinfektionen (Durchschnittsalter 46 J.) wurden von SASAKI (350) mit Antibiotika und 50 ml/Tag GANNAVENTIN behandelt. Als Komplikation hatten sich bei 17 der Patienten Pyelonephritis, Epididymitis, Hepatitis, Infektionsschock, Bakteriämie, Parotitis und verschiedene andere Infektionen entwickelt. Die isolierten Erreger waren Klebsiella, Serratia, Pseudomonas, E. coli, Proteus und Citrobacter. Bei zehn Patienten erwies sich die Therapie als deutlich wirksam, bei sechs als zufriedenstellend, bei zwei als gering wirksam, bei einem als unwirksam. Ein Fall war nicht beurteilbar; die Beurteilungskriterien sind nicht angegeben.

Tab. LXII: Berichte zur Wirkung von GAIHAVENIN bei verschiedenen bakteriellen Infektionen nach verschiedenen Autoren

Autor	n	Infektionen	Anti-biotika	Ig-Dosis	Erfolg
KODAMA (215)	20	verschieden	+	?	Fieberabfall in 1-4 d, Leukos normal. in 2-4 d, Resistenzänderung; ausgezeichnet: 14 gut: 6
IJAJIMA (417)	10	Osteomyelitis Inf.Frakturen Spondylitis	+	1-3x 50 ml	9 Fälle: Temperatur, Leukos, BSG:normalisiert
SASAKI (350)	20	Urologische Komplikationen	+	50 ml/ d	deutlich wirksam:10 zufriedenstellend:6 gering wirksam: 2 unwirksam: 1 unklar: 1

Plasmin-behandeltes Ig

Die Wirkung von Plasmin-behandeltem Ig bei verschiedenen fieberhaften Infekten wurde von FUNAKOSHI (124) in einer Cross-Over-Studie geprüft. Neun Patienten bekamen zuerst Albumin und drei Tage später Ig (10 g), bei sieben weiteren Patienten wurde umgekehrt verfahren. Als zusätzliche Therapie wurden Antibiotika verabreicht. Die Anzahl der Tage vom Versuchsbeginn bis zur Normalisierung der Körpertemperatur betrug in der ersten Gruppe durchschnittlich 6,1 Tage, in der zweiten dagegen 3,5 Tage ($p=0,01$). Die Effektivität war vom Patientenalter nicht signifikant abhängig und betrug 80 %.

3.3.5.2.4. Infekte des Respirationstraktes

Pepsin-behandeltes Ig

LINDQUIST (240) testete in einem prospektiven, randomisierten Versuch das Präparat GAMHAVENIN bei 59 Patienten mit Pneumonie (Pneumokokken, Hämophilus Influenzae, Mykoplasmen, Ornithosis, Aspiration). Die 44 Patienten der Kontrollgruppe wurden routinemäßig therapiert, den 43 Patienten der Ig-Gruppe wurde zusätzlich 0,15 g (3 ml)/kg Ig nach Einlieferung, nach 24 Stunden und nach 48 Stunden verabreicht. Im Durchschnitt wurden die Patienten sechs Tage nach Erkrankungsbeginn aufgenommen. Die beiden Gruppen wiesen keine wesentlichen Unterschiede auf, mit der Ausnahme, daß in der Testgruppe mehr i.v. Antibiotika zur Anwendung kamen. Die Auswertung der 29 Symptome und klinischen Zeichen, der Temperaturkurven (und des Antipyretikabedarfs), der ausführlich bestimmten Laborparameter, der Symptom- und Fieberdauer sowie der Liegezeit zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Ig- und Kontrollgruppe. Die Behandlung von Patienten mit Pneumonie, die auf Antibiotika ansprechen, mit 3 x 3 ml/kg GAMHAVENIN ist der Studie zufolge ineffektiv.

Von 22 an Bronchopneumonie erkrankten Patienten behandelte SCHADE (352) zehn mit 3 x 50 ml GAMHAVENIN. Alle Patienten erhielten Ampicillin und andere Medikamente nach Bedarf. Bei den Pneumonien handelte es sich um Viruspneumonie (sechs), bakterielle Pneumonie (zwei), klinisch gesicherte Pneumonie (drei), Stauungspneumonie (acht), Lobärpneumonie (eine), Lungentuberkulose (eine) und Bronchialkarzinom (ein). Die Zuteilung der Kranken zu den Behandlungsgruppen ist im einzelnen nicht angegeben. Die Beurteilung der Wirksamkeit der Ig-Therapie erfolgte anhand der Parameter Entfieberszeit, BSG und Leukozytenzahlen (Tab. LXIII).

Tab. LXIII: Ergebnisse einer kontrollierten Studie zur Therapie der Bronchopneumonie mit Pepsin-behandeltem Ig (352)

	Entfieberungszeit	B S G				Leukozyten		
		gebessert	verschl.	nicht kontr. oder unverändert	Norm	Anstieg	Senkung Normalisierung	keine Kontrolle
Ig	3,7 d	4	1	5	1	1	5	3
Kontrolle	6,8 d	1	4	7	2	2	2	6

ROSSI (342) behandelte 50 Kinder mit Masern und Pneumonie im Alter von 0 bis neun Jahren alternierend nach Aufnahme mit der Standardtherapie (Ampicillin-Oxacillin) allein oder zusätzlich mit täglich 1 ml/kg GAMHAVENIN während fünf Tagen. Die Gruppen entsprachen sich hinsichtlich Ernährungszustand, Allgemeinzustand und Begleitkrankheiten. Die Entfieberung der Kontrollgruppe erfolgte deutlich langsamer (40 % der Kinder > sieben Tage) als in der Testgruppe (alle ≤ 4 Tage), die Zeit bis zur Besserung der Lungensymptome (nicht genauer definiert) war ebenfalls in der Gruppe ohne Ig länger (40 % > sieben Tage) als in der Ig-Gruppe (96 % $\leq$ fünf Tage).

(Vergleich von > sieben Tagen und < sieben Tagen bei Entfieberung und Symptombesserung: $p < 0,005$ bis $p < 0,0005$).

Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes traten bei sechs Patienten der Kontrollgruppe und bei einem der Testgruppe auf. Ein Kind, das kein Ig erhalten hatte, verstarb (Komplikationen: $p < 0,05$).

Tab. LXIV: Wirkung von GAMHAVENIN bei Patienten mit Pneumonie unter Antibiotika nach verschiedenen Autoren

Autor	n	Dosierung	Erfolg
LINDQVIST (240)	59	3x3ml/kg	Kein Unterschied zwischen Ig-Gruppe und Kontrollgruppe
SCHADE (352)	22	3x50ml	Entfieberungszeit, BSG, Leukozyten: besser in Ig-Gruppe
ROSSI (342)	50K	5x1ml/kg	Entfieberungszeit, Besserung der Symptome, Komplikationsinzidenz: signifikant besser bei Ig-Gruppe

β -Propiolacton-behandeltes Ig

Bei einem vierjährigen Jungen, der an rezidivierenden Infekten der oberen Luftwege und Asthma litt, konnte TYMPHER (427) nachweisen, daß nach i.v. Applikation von 5 g INTRAGLOBIN eine Steigerung der Phagozytoseleistung erzielt werden konnte. Bei Kombination dieser Behandlung mit physikalischer Therapie erreichte man ein infektfreies Intervall von fünf Monaten. Das gleiche Ergebnis war bei einem zehn Jahre alten Mädchen mit rezidivierenden Infekten der oberen Luftwege und schweren Asthmaanfällen nach wiederholten i.v. Gaben von INTRAGLOBIN (2,5 g) zu erreichen.

Einer Beobachtung von TATA (419) zufolge, betrug die Erfolgsrate der INTRAGLOBIN-Behandlung (1 x 2 ml/kg, 1 x 1 ml/kg, 1 x 0,5 ml/kg, 1 x 0,25 ml/kg) bei zehn Patienten mit asthmoider Bronchitis 70 %, bei sieben Patienten mit rezidivierenden antibiotikaresistenten Pneumonien 60 %.

3.3.5.2.5. Infektionen des ZNS

Bemerkungen zur Blut-Liquor-Schranke

Die Tatsache, daß die bei Erkrankungen der Hirnhäute entstehende Störung der Blut-Hirn-Schranke den Übertritt von Serum-Ig in den Liquorraum zuläßt, wurde von HEU (303) (siehe 3.3.3.) in einer Untersuchung an 12 Patienten belegt. Der prozentuale Anteil des übergetretenen Ig am Serum-Ig war von der Schwere der Erkrankung abhängig und betrug maximal 3,83 %.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam STATZ (399) bei ausführlichen Tests an 24 Kindern mit Meningitis. Bei Mumps-Meningitis war die Blut-Hirn-Schranke leicht, bei bakteriellen Meningitiden schwer gestört. In beiden Gruppen konnten ab der zweiten Krankheitswoche lokal synthetisierte Ig der Klassen G und A nachgewiesen werden.

Ausführliche Signifikanztests von WEISNER (455) ergaben allerdings, daß sowohl bei Normalpersonen (182 Probanden) als auch bei Patienten mit Schrankenstörungen (141 Probanden) keine statistisch verlässliche Korrelation zwischen Serum-IgG- und Liquor-IgG-Spiegel besteht. Auch hinsichtlich des Albumins, dessen Molekulargewicht und Molekülradius (65 000 und 3,58 nm) unter dem des IgG (150 000 und 5,34 nm) liegt, war kein signifikanter Zusammenhang zwischen Serum- und Liquorkonzentration nachzuweisen. Die Untersuchungen ergaben, wie bei anderen Autoren, daß bei entzündlichen oder neoplastischen Erkrankungen des ZNS und seiner Hüllen das Konzentrationsgefälle Serum/Liquor im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv um den Faktor 2 bis 6 vermindert ist. Der Autor schließt aus diesen Ergebnissen, daß Ig-Bestimmungen im Liquor unabhängig von den Serumkonzentrationen beurteilt werden müssen. Es handle sich um zwei Kompartimente, in denen Immunreaktionen unabhängig voneinander ablaufen können. Ein aktiver Transport von IgG vom Serum in den Liquorraum in gesunden Tagen wird angenommen, ebenso wie eine eigene Synthese von IgG im Liquorraum selbst.

JEFFREY (zitiert bei 421) stellte in Untersuchungen an 26 gesunden Kindern fest, daß eine passive Diffusion von Ak aus dem mütterlichen Blut in den kindlichen Liquor möglich ist. Er konnte dort Tetanus- und Diphtherie-Ak mütterlichen Ursprungs nachweisen. Der Vorgang wird allerdings als uneffektiver Prozeß bezeichnet.

Zur Beurteilung der Ig-Therapie sind Untersuchungen von WEIPPL (454) von großem Interesse. Er fand heraus, daß bei Kindern mit eitriger Meningitis in 53 % Störungen der Bildung von bakteriellen Antikörpern und in 88 % Störungen des Bakterizide vorliegen.

Pepsin-behandeltes Ig

Ausgehend von früheren Erfahrungen (300), denen zufolge das Präparat GAMMAVENIN bei Infektionen des ZNS gewisse Erfolge verspricht, behandelte NEU (301) 162 Patienten im Alter von 15 bis 72 Jahren mit infektiös-entzündlichen Erkrankungen des ZNS mit Penicillin und 4 x 5 g GAMMAVENIN, in schweren Fällen auch 250 bis 500 mg Intrathekal. Als Kontrollgruppe dienten 56 Patienten mit ähnlicher Symptomatik, die vor Einführung dieses Therapiekonzepts nur mit Antibiotika behandelt worden waren. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte getrennt nach bakteriellen, mykotischen und viralen Infektionen.

Bei den bakteriellen Meningitiden wurden Staphylokokken, Streptokokken, E. coli, Pneumokokken, Meningokokken, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Serratia marcescens* identifiziert. Wie aus Tabelle LXV ersichtlich, kam es bei der eitrigen Meningitis und bei Hirnabszessen in der Ig-Gruppe weder zu Todesfällen, noch zu Defektheilungen, wohingegen in der Kontrollgruppe fünf Patienten mit diesen Erkrankungen verstarben und zwei ein bleibendes neurologisches Defizit zeigten. Bei den Indikationen Sinusvenenthrombose (verschiedene ätiologische Faktoren, gleichzeitig andere Medikation), tuberkulöse Meningitis (vor allem zelluläre Immunität) und Mykosemeningitis (geringe Fallzahl) konnte sich der Autor nicht zu einer Beurteilung der Ig-Wirkung entschließen.

Die statistische Auswertung ergibt hochsignifikante Ergebnisse ($p=0,001$) bei Gegenüberstellung der Todesfälle und Defektheilungen insgesamt, hinsichtlich der Gruppen eitrige Meningitis + Hirnabszeß und hinsichtlich der Einzelgruppe eitrige Meningitis. Bei Vergleich der Todesfälle mit den Überlebensfällen zeigt sich ebenfalls in den ersten vier Gruppen eine hohe Signifikanz zugunsten der Ig-Therapie.

Tab. LXV: Ergebnisse einer kontrollierten Studie zur Wirkung von Pepsin-behandeltem Ig bei bakteriellen und pilzbedingten ZNS-Infektionen nach NEU (301)

	Gesamtergebnis			Behandlungs- ergebnisse mit hochdosiert.Ig			Behandlungs- ergebnisse ohne Ig-Therapie		
	Total	†	Defekt- heilung	Total	†	Defekt- heilung	Total	†	Defekt- heilung
Eitrige Meningitis	68	4	1	54	0	0	14	4	1
Hirnabszeß	8	1	1	5	0	0	3	1	1
Sinusvenen- thrombose	15	1	0	11	0	0	4	1	0
Tuberkulöse Meningitis	12	1	1	4	0	0	8	1	1
Mykose-Men.	4	(1)	0	2	(1)	0	2	0	0
Gesamt	107	7	3	76	0	0	31	7	3

Bei den viralen ZNS-Infektionen konnten Ak-Titerschwankungen gegen Echo-, Parainfluenza-, Coxsackie-, Herpes zoster-, Herpes simplex-, FSME-, EB-Viren festgestellt werden. Vor allem die Patienten mit viralen Enzephalitiden und parainfektösen ZNS-Affektionen zeigten deutlich bessere Ergebnisse nach Ig-Verabreichung: fünf Todesfälle und vier Defektheilungen bei insgesamt 17 Patienten der Kontrollgruppe stehen gegen einen Todesfall und eine Defektheilung bei 72 mit GAMHAVENIN Behandelten (Tab. LXVI).

Tab. LXVI: Behandlungsergebnisse bei elf Patienten mit viralen ZNS-Infektionen bei Ig- und Kontrollgruppe

	Gesamtergebnis			Behandlungsergebnisse mit hochdosiert.Ig			Behandlungsergebnisse ohne Ig-Therapie		
	Total	†	Defektheilung	Total	†	Defektheilung	Total	†	Defektheilung
Subakute sklerosier. Panenzephalitis	4	4	0	2	2	0	2	2	0
Virale Meningitis, Enzephalitis, Myelitis	72	6	3	58	1	1	14	5	2
Virale parainfekt. ZNS-Affekt.	17	0	2	14	0	0	3	0	2
Polyradikulitis	18	1	4	12	1	2	6	0	2
Gesamt	111	11	9	86	4	3	25	7	6

Die Gruppen mit viraler Enzephalitis und parainfektösen ZNS-Affektionen, sowie die Gruppe mit viraler Enzephalitis allein zeigen signifikante Ergebnisse zugunsten der Ig-Gruppe bei Auswertung von Todesfällen gegenüber Überlebensfällen bzw. Todesfällen + Defektheilungen gegenüber Heilungen.

Der Vergleich aller Patienten mit ZNS-Infektionen mit und ohne Ig-Therapie weist auf eine Wirkung des Ig mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % hin. Auch die klinischen Parameter Entfleberungsdauer und Dauer des stationären Aufenthaltes entsprechen diesem Signifikanzniveau. Aufgrund der Vielzahl der identifizierten Erreger und der unvorhersehbaren Verläufe hält der Autor Schlußfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit spezieller therapeutischer Maßnahmen für nicht sinnvoll.

ОКОН (313) teilte 23 Kinder von sechs Wochen bis 12 Jahre mit eitriger Meningitis in zwei Gruppen ein. Die erste Gruppe, bestehend aus 15 Patienten, bekam neben der optimalen Antibiotikatherapie eine zusätzliche intrathekale (125 bis 250 mg) und intravenöse (1,5 bis 2 ml/kg) GAMMAVENIN-Behandlung am ersten, zweiten und dritten oder vierten Tag und nach jeder Lumbalpunktion. Die acht Patienten der zweiten Gruppe wurden lediglich mit Antibiotika behandelt. Allen Kindern wurden bei Lumbalpunktionen intrathekal Antibiotika verabreicht. Voraussetzung für die Gruppeneinteilung war die Schwere des Krankheitsbildes. Kinder in sehr schlechtem Zustand wurden sofort in die kombinierte Therapie einbezogen; die beiden Gruppen sind deshalb nicht direkt vergleichbar.

Der Liquorzellabfall in der Ig-Gruppe war deutlich steiler als in der Kontrollgruppe. Am Ende der ersten Woche waren die Werte in der Ig-Gruppe von 50 000/3 auf 122/3 bis 1 300/3 (bis auf ein Kind) abgesunken, in der Kontrollgruppe mit anfänglichen Werten von 7 000/3 bis 120 000/3 Zellen wurden nach der gleichen Zeitspanne 580/3 bis 1 800/3 Zellen gefunden. Bei beiden Gruppen fielen niedrige Ak-Titer im Liquor auf, die auf einen erhöhten Verbrauch zurückgeführt werden. Durch die Ig-Therapie konnte ein normaler Liquor-Ig-Spiegel früher erreicht werden, als bei der Kontrollgruppe. Der Autor wertet das bessere Ergebnis bei der Ig-Gruppe wegen der kleinen Fallzahl nur als Hinweis auf mögliche Vorteile einer Kombinationstherapie.

Frühere Beobachtungen des Autors (312) lassen ebenfalls auf eine mögliche Effektivität der Therapie mit Antibiotika und GAMMAVENIN intrathekal (2 bis 5 ml) und intravenös (1 bis 3 ml/kg) schließen. Bei fünf Kindern mit bakterieller Meningitis (*H. influenzae* und *Nima polymorpha*) waren in allen Fällen sehr gute Therapieerfolge ohne klinisch erfassbare Restschäden zu verzeichnen.

Intrathekale Ig-Therapie kam auch bei 16 Patienten mit Meningitis verschiedener Ätiologie zur Anwendung, deren Daten in einer Zusammenstellung von RICHLING (334) veröffentlicht wurden. Die GAMHAVENIN-Behandlung wurde in allen Fällen durch Antibiotika ergänzt. Unter der Therapie sanken die Liquorzellzahlen in den ersten Tagen auf Normalwerte ab, in der Mehrzahl der Fälle kam es zu einem raschen Fieberabfall und zu einer deutlichen Besserung des Befundes. Der Liquor-IgC-Spiegel zeigte keine Korrelation mit dem klinischen Verlauf. Eine statistische Objektivierung der Therapieergebnisse war wegen der unterschiedlichen Schwere und Art der Erkrankungen sowie wegen nicht standardisierter Therapiebedingungen nicht möglich.

WEIPPL (453) behandelte 26 Kinder im Alter von zehn Monaten bis neun Jahren, bei denen eine eitrige Meningitis diagnostiziert worden war, mit drei bis sechs GAMHAVENIN-Infusionen (je 1 ml/kg) und Antibiotika. Der Erregernachweis gelang bei Haemophilus influenzae-, Meningokokken-, Pneumokokkeninfektionen. In 48 Stunden konnte durch die Therapie die Liquorzellzahl von 8 000/3 bis 33 000/3 auf 1 200/3 bis 7 300/3 gesenkt werden. Die Aufenthaltsdauer in der Klinik betrug durchschnittlich 24 Tage (17 bis 37 Tage). Alle Kinder überlebten ihre Erkrankung, zwei hatten eine Defektheilung (ca. 8 %).

Ein Vergleich mit Patienten, die früher ohne Ig behandelt worden waren (bei 26 Patienten: drei exitus, sechs Defektheilungen) und mit der Literatur (10 bis 20 % Letalität; 20 bis 30 % Defektheilungen) ergibt Hinweise auf eine gewisse Wirksamkeit der Kombinationstherapie. Auch diese Beobachtung kann mit Rücksicht auf die geringe Fallzahl und den kurzen Beobachtungszeitraum nur zurückhaltend beurteilt werden.

Tab. LXVII: Therapieerfolge bei der Behandlung von Meningitis
mit GAMMAVENIN und Antibiotika nach verschiedenen Autoren

Autor	n	Diagnose	Ig-Dosierung	Erfolge
NEU (301)	107	bakterielle und mykotische Infektion	4-5 g i.v. (+250-500 mg i.th.)	Heilungen, Temperaturabfall, Liegezeit: Ig-Gruppe besser als Kontrolle (p=0,001)
	111	virale Infektion		Hohe Signifikanz bei viraler Meningitis und viraler para- infektiöser Affektion
OKOH (313)	15	eitrige Meningitis	1,5-2 ml/kg i.v. +125-250 mg i.th.	Liquorzellabfall besser bei Ig-Gruppe, Liquor-Ak-Titer schneller normal bei Ig-Gruppe
OKOH (312)	5	bakterielle Meningitis	1-3 ml/kg i.v. + 2-5 ml i.th.	Gute Ergebnisse ohne Kontrolle
RICHLING (334)	16	Meningitis	versch. i.th.	Rascher Liquorzellabfall, meist rascher Temperaturabfall ohne Kontrolle
WEIPPL (453)	26	eitrige Meningitis	3-6x 1 ml/kg i.v.	Rascher Liquorzellabfall, gute Ergebnisse im Vergleich zu Kontrolle und Literatur

Plasmin-behandeltes Ig

ROSENBERG (340) berichtet über drei Kinder mit Meningoenzephalitis, die u.a. mit einem Plasmin-behandelten Ig-Präparat therapiert wurden. Zwei der Kinder litten an schwerer Herpesinfektion. Bei zwei der Behandelten ließ sich nach Ig-Infusion ein guter Verlauf der Infektion feststellen.

β -Propiolacton-behandeltes Ig

Eine genaue statistische Analyse der Therapieergebnisse bei 48 Patienten im Alter von 15 bis 72 Jahren mit akuten bakteriellen, viralen und mykotischen ZNS-Infektionen erfolgte in einer Arbeit von NEU (305). Eine nicht mit Ig behandelte Kontrollgruppe wurde bei dem Versuch nicht mitgeführt. Als Behandlungsschema wurde eine antibiotische Therapie mit durchschnittlich 3 x 500 mg intrathekaler INTRAGLOBIN-Verabreichung und INTRAGLOBIN-Infusion (im Mittel 3x 5 g) gewählt. 19 Patienten hatten bakterielle Meningitis, 22 Meningoenzephalomyelitis, zwei Pilzinfektionen und fünf Polyradikulitis.

Folgende drei Hypothesen konnten bei der Analyse der Daten weitgehend gestützt werden:

- Häufige intrathekale Ig-Verabreichung beschleunigt Entfleberung und Zellrückgang
- Die Wirkung der i.th. Ig-Verabreichung ist bei eitriger Meningitis deutlicher als bei viralen Infektionen
- Bei älteren Patienten ist die Wirkung des Ig besser als bei jüngeren; es besteht keine Geschlechtsabhängigkeit

Die Geschwindigkeit des Zellrückganges korrelierte reziprok mit dem zeitlichen Abstand zwischen Infektionsbeginn und Ig-Verabreichung. Vor allem bei viralen Infektionen erwies sich die möglichst frühzeitige Ig-Gabe noch in der virämischen Phase als wesentlich.

Der intrathekale Verabreichungsmodus erwies sich als überlegen gegenüber der i.v. Gabe. In keinem der 49 Fälle kam es zum Exitus oder zu nennenswerten Defektsyndromen.

Nachdem sich in der oben genannten Arbeit ein statistisch signifikanter Trend für die Wirksamkeit von Ig bei ZNS-In-

fektionen ergeben hatte und sich das Präparat INTRACLOBIN als gut verträglich bei i.v. und i.th. Verabreichung erwiesen hatte, führte HFU (302, 304) eine randomisierte und kontrollierte Studie an 68 Patienten durch. In der Gruppe mit bakteriellen ZNS-Infektionen (Meningokokken, Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Listeriose, Hämophilus, Pseudomonas, Klebsiellen) wurden 15 Patienten zusätzlich zur Standardtherapie mit 2 x 10 g Ig i.v. und 4 x 500 mg Ig i.th. behandelt. 14 Patienten erhielten die übliche Therapie (z.B. Antibiotika). Die Gruppe mit viralen Infektionen bestand aus 18 Test-Patienten (2 x 10 g Ig i.v. + 4 x 500 mg Ig i.th. bei Meningoenzephalomyelitis) und 21 Kontrollpatienten. Die Risikofaktoren der beiden Gruppen sind im einzelnen nicht angegeben.

Zur Prüfung der Wirksamkeit der kombinierten Therapie wurden die folgenden Parameter nach einem zeitlich standardisierten Modus registriert: Liquorzellzahl, Liquorgesamteiweiß, Fieber, Allgemeinzustand, Lähmung, neurophysiologische Störungen, Vigilanz, EEG-Befund, Dauer des stationären Aufenthaltes, Temperaturverlauf. Die Auswertung erfolgte getrennt nach bakterieller und viraler Infektionsursache (Abb. 15 bis 19, Tab. LXVIII).

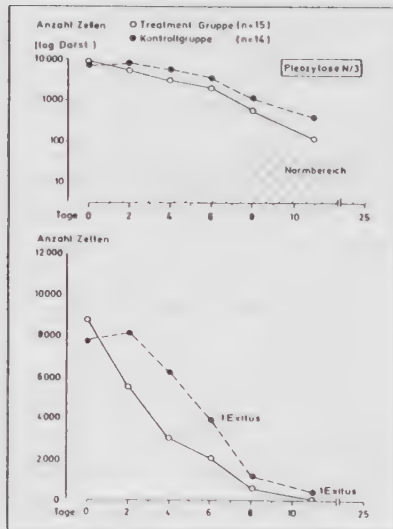


Abb. 15: Liquor-Pleozytose (N/3) bei bakteriellen Meningitiden in den ersten elf Tagen nach Therapiebeginn in logarithmischer (oben) und natürlicher Darstellung (unten) (304)

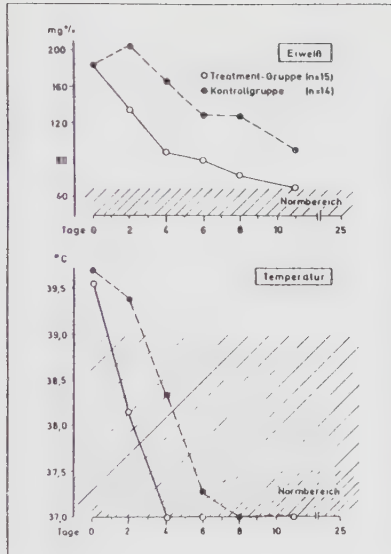


Abb. 16: Liquor-Gesamteiweiß und Temperatur bei bakteriellen Meningitiden (304)

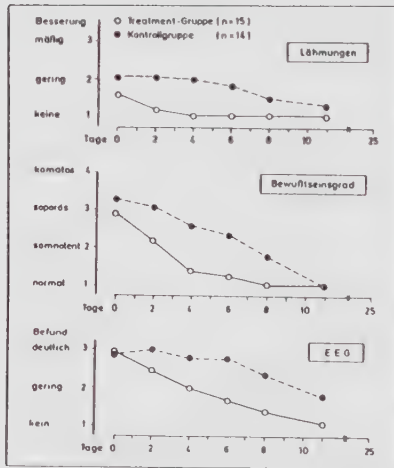


Abb. 17: Lähmungen, Bewußtseinsgrad, EEG bei bakteriellen Meningitiden (304)

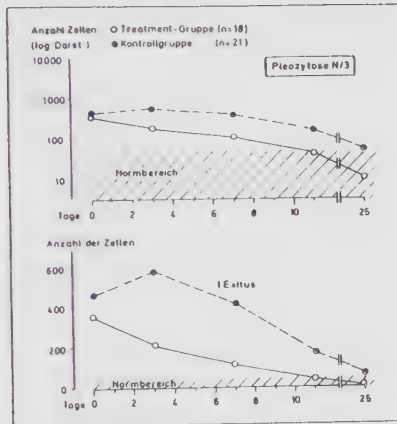


Abb. 18: Liquor-Pleozytose (N/3) bei viralen Meningitiden
(304)

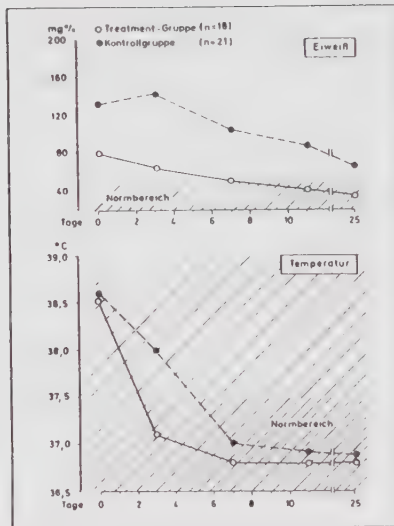


Abb. 19: Liquor-Gesamteiweiß und Temperatur bei viralen Meningitiden (304)

Tab. LXVIII: Verlaufsunterschiede in den Kriterienvariablen bei bakteriellen und viralen ZNS-Erkrankungen (304)

Variable	"bakterielle" Treatment vs. Kontrolle	"virale" Treatment vs. Kontrolle
Liquorzellzahl-Rückgang	schneller *	deutlich schneller **
mittlere Reduktionsquote	14,6 %	8,3 %
Temperaturrückgang	viel schneller ***	viel schneller ***
Eiweißnormalisierung im Liquor	viel schneller ***	deutlich schneller **
Normalisierung der Vigilanzstörung	etwas schneller (*)	schneller *
Rückgang der Lähmungen	schneller *	kaum schneller
Verringerung neurol.-psychol. Störungen	kaum schneller	deutlich schneller **
EEG-Normalisierung	deutlich schneller**	viel schneller ***
Überlebensrate	100 %	100 %
Stichprobenumfang	15	18
		95 % 21

*** = hochsignifikant ($\alpha=0,1\%$)
 ** = sehr signifikant ($\alpha=1,0\%$)
 * = signifikant ($\alpha=5,0\%$)
 (*) = kaum signifikant ($\alpha=10\%$)

Die statistische Analyse ergab eine eindeutige Überlegenheit der Ig-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe in allen untersuchten Parametern. Es wird auf die rasche Normalisierung der pathologischen Befunde in den ersten Behandlungstagen hingewiesen.

3.3.5.2.6. Hepatitis

Plasmin-behandeltes Ig

Durch Plasminbehandlung fragmentiertes Ig erwies sich bei einer Untersuchung von BRACHOTT (54) als wirksam bei der Prävention von Hepatitis A. Das Präparat war dem unmodifizierten Standard-Ig in seiner Wirkung zumindest gleichwertig. Durch die Verabreichung des behandelten Ig sechs bis 15 Tage vor dem erwarteten Erkrankungsbeginn konnte die Inzidenz signifikant gesenkt werden, während durch das unfragmentierte Präparat, auch bei mehr als 15 Tage vor Erkrankungsbeginn erfolgender Applikation, keine signifikante Reduktion erreicht wurde.

ROSENBERG (340) erzielte bei der Behandlung von 23 zwei- bis 13-jährigen Kindern mit Hepatitis mit 100 bis 150 mg/kg Ig gute Ergebnisse. Die Laborwerte waren im allgemeinen in zehn bis 25 Tagen auf Normalwerte gesunken; bei zwei Kindern dauerten die Symptome 28 und 35 Tage an. Ein Kind mit schwerem Ikterus verstarb.

Bei pH 4 behandeltes Ig

Die Inzidenz von Posttransfusionshepatitiden nach Zugabe von bei pH 4 behandeltem polyvalenten Ig zu Blutkonserven wurde von KATZ (202) in einer großangelegten Studie untersucht. 1 970 Patienten erhielten Blut, dem 10 ml der Ig-Lösung (6 %) pro Einheit beigegeben worden war. Normale Blutkonserven wurden zur Kontrolle an 2 019 Patienten verabreicht. Eine dritte Gruppe von 2 137 Patienten, die keine Blutkonserven bekamen, wurde zur Beurteilung der behandlungsunabhängigen Hepatitisinzidenz in die Studie miteinbezogen.

In der Ig-Gruppe traten fünf ikterische und 22 anikterische Hepatitisserkrankungen auf, in der Kontrollgruppe waren es 18 ikterische und 16 anikterische. Die statistische Auswertung ergibt bei der ikterischen Hepatitis eine Signifikanz auf der 0,014-Ebene für die Ig-Gruppe; bei der anikterischen Hepatitis ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Schwere Verläufe fanden sich ausschließlich in der Kontrollgruppe (sechs Patienten), nicht in der Ig-Gruppe ($p=0,04$). Die Inkubationszeit (Zeit zwischen Transfusion und Auftreten des Ikterus) betrug bei 22 % der Patienten unter 40 Tagen, was auf eine Hepatitis-A-Infektion hinweist. Bei 61 % betrug die Inkubationszeit über 49 Tage, so daß eine Hepatitis B-Infektion angenommen wurde; bei den verbleibenden Patienten, die mehrere Transfusionen bekamen, konnte die Inkubationszeit nicht bestimmt werden. Patienten, die mit Ig versetztes Blut erhielten, bekamen durchschnittlich weniger Transfusionen, als die Probanden der Kontrollgruppe.

Tab. LXIX: Hepatitis-Inzidenz bei transfundierten Patienten (Normalblut + Ig oder Normalblut) und nicht transfundierten Patienten nach KATZ (202)

	Blut+10 ml Ig	Blut	kein Blut	Gesamt
Gesamt Patienten	1 970	2 019	2 137	6 126
Pat. mit ikter. Hepatitis	5 [†]	18 [†]	1	24
Pat. mit anikterischer Hepatitis	22	16	6	44

[†] Test: $p=0,014$

Tab. LXX: Verteilung der Transfusionshäufigkeit auf Ig-Gruppe + Kontrollgruppe (202)

Anzahl Transfusionen	Pat. mit Blut/10 ml Ig n = 1 970	Pat. mit Blut n = 2 019
1 - 4	94 %	91 %
5 - 7	4 %	6 %
8 - 24	2 %	3 %
Inzidenz Ikt. Hep.	2,5 %	8,9 %

Zusammenfassend betrachtet konnte durch den Zusatz von 10 ml bei pH 4 behandelten Ig pro Bluteinheit eine signifikante Senkung von ikterischer Posttransfusionshepatitis ($p=0,014$) und von schweren Hepatitisverläufen ($p=0,04$) erreicht werden. Die Inzidenz anikterischer Hepatitiden blieb unbeeinflusst.

Ig mit PEG-Zusatz

Im Rahmen einer randomisierten prospektiven Studie, in die 98 cardiochirurgisch behandelte Patienten einbezogen wurden, behandelte SCHUMACHER (372) 51 Patienten über vier Monate mit insgesamt 20 g 7S-IMMUNGLOBULIN i.v., 47 Patienten erhielten lediglich Blutersatz wie alle Patienten, im Mittel 4,4 Einheiten pro Patient. 20 % der Patienten hatten vor der Operation Anti-HBs-Ak bzw. Anti-HBc-Ak. Nach der OP (+Bluttransfusionen) hatten 43 % der Kontrollgruppe und 94 % der Ig-Gruppe Ak gegen HB-Virus. Diese Ak wurden durch die weiteren Ig-Gaben aufrechterhalten, während sie in der Kontrollgruppe mit einer HWZ von ca. drei Wochen abfielen. HB-Infektionen traten nach 30 bis 90 Tagen bei zehn Patienten der Kontrollgruppe und bei zwei Patienten der Ig-Gruppe auf. Bei drei Patienten aus der Kontrollgruppe und einem Patienten

aus der Ig-Gruppe entwickelte sich eine manifeste Hepatitis B. Ak gegen Cytomegalievirus stiegen in der Kontrollgruppe, nicht aber in der Ig-Gruppe an. Wahrscheinlich wurde das mit Bluttransfusionen zugeführte Cytomegalievirus durch die in der Ig-Präparation in hoher Konzentration befindlichen Anti-CHV-Ak abgefangen und eliminiert, so daß eine Immunantwort ausblieb. In beiden Gruppen fand sich die gleiche Häufigkeit von HANB-Hepatitis (Ig-Gruppe: vier/Kontrollgruppe: drei). Es wird darauf hingewiesen, daß Blutkonserven mit Ak gegen HBc-Ag und HBs-Ag häufiger zur Entwicklung einer HANB-Hepatitis führen als Blutkonserven ohne solche Ak (82).

Tab. LXXI: Nachweis von hepatotropen Virusinfektionen bei polytransfundierten cardiochirurgischen Patienten mit und ohne Ig-Prophylaxe nach SCHUMACHER (372)

Art der Infektionen	Anzahl der Infektionen		
	Therapiegruppe n = 51	Kontrollgruppe n = 47	Signifikanz
Hepatitis B-Virus- Infektionen	2	10	$p < 0,01$
davon manifeste Hepatitis	1	3	-
manifeste NonA-NonB- Hepatitis	4	3	-
Cytomegalie- Reinfektion	2	8	$p < 0,02$

3.3.5.2.7. Herpesvirusinfektionen

Pepsin-behandeltes Ig

Die lokale Applikation von Pepsin-behandeltem Ig bei Herpes simplex-Augeninfektionen wird von ZIRM (461) empfohlen. An 50 Fällen von herpetischen Infektionen der Hornhaut und Lider erprobte er eine monospezifische Therapie mit GANHA-
VENIN (250 mg Ig in 5 ml Aqua ad inject.), das tagsüber halbstündlich in den unteren Bindehautsack appliziert wurde. Bis auf einen Fall von Augenbrennen war die Verträglichkeit durchwegs gut. Bei 27 Patienten, die an einer bereits lang-andauernden tiefen Keratitis litten, konnte durch die Therapie kein Erfolg erzielt werden. Die 23 Fälle mit oberflächlicher herpetischer Keratitis reagierten unterschiedlich auf die Behandlung: acht von ihnen zeigten fünf Tage nach Versuchsbeginn noch keine Besserung des Zustandes, bei den übrigen 15 kam es zu einer deutlich positiven Beeinflussung des Krankheitsverlaufes.

Gute Erfolge mit GANHA-
VENIN wurden auch bei der Behandlung von Herpes simplex-Infektionen der Augenlider erzielt. Durch fünfmalige Applikation der Ig-Lösung über jeweils eine halbe Stunde konnte bei sechs behandelten Patienten ein Abklingen der Effloreszenzen in drei Tagen bewirkt werden. Der Autor erklärt die Wirkung des Ig-Präparates bei diesen Infektionen mit der Fähigkeit der gespaltenen Moleküle in Zellen einzudringen (siehe 3.3.3.).

In einer kontrollierten Studie testete der gleiche Autor (zitiert bei 166) die Behandlungsformen GANHA-
VENIN + Trifluor-thymidin (Gruppe I: 33 Patienten), Hornhautabrasio durch Jodierung (Gruppe II: 23 Patienten), Virostatika (Idoxuridin, Tromantadin, Trifluorthymidin) (Gruppe III: 14 Patienten) und Jodabrasio + Virostatika (Gruppe IV: 43 Patienten) bei herpetischer Keratitis dendritica. Die kürzeste Behandlungsdauer mit durchschnittlich 5,39 Tagen wurde bei den Patienten der Gruppe I festgestellt. Es folgten die Gruppe II mit 5,67 Tagen, Gruppe III mit 9,29 Tagen und Gruppe IV mit 9,43 Tagen. Zu einer kompletten Abheilung der herpetischen

Läsionen kam es bei 76 % der Patienten aus Gruppe I, bei 64 % aus Gruppe III, bei 57 % aus Gruppe IV und bei 56 % aus Gruppe II. Bei etwa 30 % der herkömmlich behandelten Patienten kam es unter der Therapie zu einer Komplikation wie Frührezidiv, Infiltration und Ausbreitung in tiefere Hornschichten; die Gruppe I hatte nur 3 % Komplikationen und Rezidive (Tab. LXXII).

Tab. LXXII: Ergebnisse einer kontrollierten Studie zur Therapie der herpetischen Keratitis dendritica mit Jod, Virostatika oder GAMMAVENIN nach ZIRM (zitiert bei 166)

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Behandlungsschema	GAMMAVENIN + Trifluor-thymidin	Jodierung	Idoxuridin + Tromantandin + Trifluor-thymidin	Jodierung + Virostatika
Behandlungsdauer	5,39 d	5,67 d	9,29 d	9,43 d
Komplette Abheilung	76 %	56 %	64 %	57 %
Komplikationen	3 %	 ca. 30 %		

GRINBLAT (148) berichtet über die Behandlung von 30 Zoster-Patienten, von denen 17 mit der üblichen Standardtherapie (Vitamin B-Komplex, Analgetika, Waschungen, Kompressen) und 13 zusätzlich mit 1 x 1 ml/kg GAMMAVENIN therapiert wurden. Die Verteilung der Patienten auf die Gruppen erfolgte nach Zufallskriterien. Die besten Resultate konnten erzielt werden, wenn das Ig bis zum fünften Tag nach Erkrankungsbeginn

(mit etwa ein bis zwei Tage alten Bläschen) verabreicht wurde. Sowohl subjektive wie auch objektive Erscheinungen wurden bei rechtzeitigem Einsatz positiv beeinflusst (Tab. LXXIII).

Tab. LXXIII: Lokalisation und Schweregrad der Zostererkrankungen bei 30 Patienten mit und ohne Ig-Therapie nach GRINBLAT (148)

		Standard n = 17	Standard + Ig n = 13
Patienten	Durchschnittsalter/Jahre	49,7 $\pm$ 17,1	45,8 $\pm$ 17,7
	Dauer der Z.-Symptomatik bei Therapiebeginn/Tage	4,9 $\pm$ 2,07	4,6 $\pm$ 1,9
Lokalisation	Z. intercostalis	11	8
	Z. ophthalmicus sive oticus	2	4
	Z. in Bereichen Gesäß, Damm, Scheide od. Schenkel	4	1
Schweregrad	schwer	1	2
	mäßig schwer	2	-
	mäßig	14	11
Resultate	Mittelwerte für Heilungszeit/Tage	30,7 $\pm$ 9,9	19,5 $\pm$ 7,5
	Mittelwerte (Tage) bis zum Verschwinden der Schmerzen	25 $\pm$ 13,7	12,1 $\pm$ 6,4
	Leichte Narben am Ende der Behandlungszeit	bei 6 Patienten	bei keinem Patienten

β -Propiolacton-behandeltes Ig

HEITZ (268) untersuchte die Wirkung von INTRAGLOBIN bei 17 älteren Patienten mit schweren Zosterinfektionen überwiegend im Trigeminusbereich. Alle Patienten erhielten 5 g Ig i.v. appliziert. Die Lokalbehandlung bestand in der topischen Anwendung von 1 %iger Tetrazyklinvaseline.

Der Autor faßt seine Beobachtungen folgendermaßen zusammen:

- Unabhängig vom Stadium der Zostereruption mit Ausnahme der nekrotisierenden Form, klingen die akut-entzündlichen Erscheinungen relativ rasch ab, ein Stillstand der Bläscheneruption ist nach zwei bis vier Tagen zu beobachten und die Austrocknung der Zosterbläschen erfolgt zwischen dem vierten und sechsten Tag.
- Lokale oder allgemeine Komplikationen wie nekrotisierende Umwandlung oder Zosterenzephalitis wurden nicht beobachtet.
- Zosterneuralgien wurden günstig beeinflusst, in etwa einem Drittel der Fälle kann auf eine zusätzliche Analgetikagabe verzichtet werden.
- Bei Patienten mit malignen Grundleiden kann die immunsuppressive oder zytostatische Therapie weitergeführt werden.

3.3.5.2.8. Maserninfektionen

Pepsin-behandeltes Ig

Eine deutliche Abhängigkeit von verabreichter Ig-Dosis und Wirkung bei Verhütung von Masern beobachtete KOCH (214) bei 38 mit Masern inkubierten Kindern. Sechs Kinder bekamen 0,4 ml/kg GAMMAVENIN, diese Menge entspricht ca. einem Drittel der wirksamen Standard-Ig-Dosis bei i.m. Verabreichung. In keinem dieser Fälle konnte der Ausbruch der Erkrankung verhindert oder deren Verlauf gemildert werden. Die gleiche negative Erfahrung machte der Autor bei vier Kindern mit einer Dosis von 0,8 ml/kg. Erst bei einer der i.m. wirksamen Ig-Menge entsprechenden Dosis von 1,2 bis 1,5 ml/kg konnten Erfolge erzielt werden: Von 26 mit Masern inkubierten Kindern erkrankten nur drei mit mitigierten Verlaufsformen (Tab. LXXIV).

Tab. LXXIV: Dosis-Wirkungsbeziehung von GAMHAVENIN bei
38 mit Masern inkubierten Kindern nach KOCH (214)

Dosis ml/kg	n	normale Masern	mitigierte Verläufe	nicht erkrankt
0,4	6	6	-	-
0,8	4	4	-	-
1,0	2	2	-	-
1,2 - 1,5	26	-	3	23

Auf die guten Ergebnisse einer randomisierten und kontrollierten Studie von ROSSI (342) über die Wirkung von GAMHAVENIN bei Kindern mit Masern und Pneumonie wurde bereits unter 3.3.5.2.4. hingewiesen.

β -Propiolacton-behandeltes Ig

KORNHUBER (220) verabreichte je 1 ml/kg INTRAGLOBIN an 113 wahrscheinlich mit Masern inkubierte Kinder (Verabreichung am dritten bis vierten Inkubationstag). In zwei Fällen traten mitigierte Erkrankungen auf, das Vollbild der Masern wurde nicht beobachtet. Der Autor bezeichnet das Ig-Präparat als anderen Ig-Präparationen oder Rekonvaleszentenseren zumindest gleichwertig bei der Masernprophylaxe.

An anderer Stelle (218) berichtet der Autor über sechs sicher mit Masern inkubierte Kinder, bei denen ebenfalls mit einer Ig-Dosis von 1 ml/kg INTRAGLOBIN der Ausbruch der Erkrankung verhindert werden konnte.

3.3.5.2.9. Mononukleose

Plasmin-behandeltes Ig

FUJIKOSHI (124) behandelte 20 Patienten mit infektiöser Mononukleose mit 1 bis 2 x 50 bis 100 mg/kg einer Plasmin-behandelten Ig-Präparation. Alle Patienten zeigten eine klinische Besserung. Das Fleber verschwand innerhalb von drei Tagen. Der Autor erklärt den Erfolg mit einer Ak-abhängigen zytotoxischen Lymphozytenreaktion, die sich gegen mit EB-Viren infizierte Zellen gerichtet haben könnte.

3.3.5.3. Allergische und autoimmune Prozesse

Eine mögliche therapeutische Wirkung von Ig bei allergischen und autoimmunem Prozessen oder bei Erkrankungen, bei denen eine autoimmune Genese diskutiert wird, läßt sich nach DE WECK (93) mit zwei hypothetischen Ansätzen erklären, nach denen eine Kompetition von IgG und IgE an den Rezeptoren der Mastzellen bzw. eine Unterdrückung der IgE-Produktion durch IgG angenommen wird (siehe 3.2.5.3.). Therapeutische Versuche wurden bei aplastischer Anämie, ITP, Multipler Sklerose, Asthma bronchiale, autoimmuner Neutropenie, Myasthenia gravis, rheumatoider Arthritis und bei verschiedenen Krankheiten, bei denen Immunkomplexe nachgewiesen wurden, unternommen.

3.3.5.3.1. Immunkomplexe

Immunkomplexe (IK) verschiedener Art lassen sich bei zahlreichen Erkrankungen nachweisen. Bei 18 % aller hospitalisierten Patienten (ohne Infektionskrankheiten) sind entsprechende empfindliche Tests positiv (374). Allerdings finden sich Ag-Ak-Komplexe auch unter physiologischen Bedingungen (z.B. IgA-Komplexe mit Ag aus der Nahrung); sie werden durch komplementabhängige Opsonisation und Phagozytose beseitigt. Besteht ein Zusammenhang zwischen IK und einer Erkrankung, sollte sich die Therapie auf deren Eliminierung, die Vermeidung der Neubildung und die Behandlung des durch sie verursachten Schadens konzentrieren. Neben immunsuppressiven und antiphlogi-

stischen Maßnahmen kommt die Verwendung von Ig in Frage, von dem eine Eliminierung der Ag-Ak-Komplexe erwartet wird (394). Unter Steroidtherapie kann nach SCHWENK (374) durch Inhibition der Phagozytose eine Anreicherung von IK gefördert werden. Pathogenetische Bedeutung kommt vor allem Komplexen mittlerer Größe zu. Eine Senkung der IK-Konzentration bei effektiver Therapie von rheumatoider Arthritis (278), Nephritis (238) und M. Hodgkin (58) wurde beschrieben.

β -Propliacton-behandeltes Ig

SCHWENK (374) konnte bei 53 von 300 hospitalisierten Kindern mit verschiedenen Erkrankungen (ohne offensichtliche Infektionen, fieberfrei seit mindestens zehn Tagen) IK nachweisen. Positive Resultate fanden sich nur bei fünf von 14 Patienten mit malignen Tumoren, jedoch bei allen vier Kindern mit fortgeschrittenen Tumoren und multiplen Metastasen. Während intensiver Chemotherapie und präfinal sank die IK-Konzentration ab. Zwischen Schwere der Erkrankung und IK-Konzentrationen bestand keine Korrelation.

26 Patienten mit febrilen Infektionen der oberen Luftwege oder Leukämie, in deren Blut IK nachweisbar waren, wurden mit 2,0 ml/kg INTRAGLOBIN behandelt. Bestimmungen erfolgten vor und 48 Stunden nach Ig-Applikation. Durch die Ig-Gabe konnte eine Senkung der IK-Konzentration bei 17 der Patienten erreicht werden. Fünf Kinder mit rheumatoider Arthritis und eines mit hyperglobulinämischer Purpura reagierten nicht auf die Therapie.

Der Autor stellt fest, daß durch Ig-Applikation lediglich IK, die mikrobielle Ag enthalten, vermindert werden können. Andere IK mit z.B. tumorassoziierten Ag oder DNA bei malignen Erkrankungen oder bei bindegewebigen Erkrankungen wie Lupus erythematoses bleiben unbeeinflusst. Wahrscheinlich werden mikrobielle Komplexe durch spezifische Ak in größere Komplexe verwandelt, die durch das retikuloendotheliale System eliminiert werden können.

Das Vorkommen von pathogenetisch wirksamen IK bei normogammaglobulinämischen Patienten mit Infekten erklärt die oft beobachtete Ig-Wirkung bei diesen Fällen. Durch die Eliminierung der IK werden blockierte Immunreaktionen wieder verfügbar.

3.3.5.3.2. Aplastische Anämie

Viele Beobachtungen sprechen dafür, daß immunologische Mechanismen eine Rolle bei der Pathogenese der aplastischen Anämie spielen (68, 139, 195, 420).

Bei pH 4 behandeltes Ig

Bei pH 4 behandeltes Ig wurde in einer Untersuchung von IMBACH (183) zwei Kindern mit idiopathischer aplastischer Anämie verabreicht. Eines der Kinder war zuvor ohne Erfolg mit Prednison und Vincristin bzw. Prednison und Androgen behandelt worden. Die IgG-Serum-Spiegel waren bei beiden Kindern normgerecht. Als Dosis wählte man 0,4 g/kg an fünf aufeinanderfolgenden Tagen und dann in ein- bis dreiwöchentlichen Abständen. Die Thrombozytenzahl stieg bei keinem der Patienten unter der Therapie an. Der Autor empfiehlt dennoch weitere Untersuchungen zur Ig-Wirkung vor allem bei Patienten mit aplastischer Anämie immunologischer Genese.

3.3.5.3.3. ITP (idiopathische thrombozytopenische Purpura)

Die ITP ist in ätiologischer und pathogenetischer Hinsicht noch weitgehend ungeklärt. Sie ist charakterisiert durch einen abnorm hohen IgG-Gehalt der Thrombozyten, der eine beschleunigte Ausscheidung durch das RES verursacht, sowie durch eine erhöhte Thrombozytenproduktion. Wird der Verlust durch die Neuproduktion nicht kompensiert, entsteht eine Thrombozytopenie. Die erhöhte IgG-Affinität zu den Thrombozyten kann durch drei Hypothesen erklärt werden:

- Bindung des IgG durch Fab-Teil an native oder passiv adsorbierte Ag in der Thrombozytenmembran

- Fc-Teil induzierte Bindung von löslichen IK an die Thrombozytenoberfläche
- Störung der humoralen Immunregulation

Durch hochdosierte Ig-Gabe (tägliche IgG-Dosis höher als Eigenproduktion) kann die exzessive Thrombozyteneliminierung unterbrochen werden. Bei erhaltener Thrombozytenproduktion im Knochenmark steigen die Thrombozytenzahlen im peripheren Blut unter der Therapie an. Der Mechanismus dieses Phänomens ist noch weitgehend ungeklärt. Vier Möglichkeiten werden in Betracht gezogen:

- Eliminierung der primären Ursache für Thrombozytenschädigung durch IgG, z.B. freies Ag oder IK (gebildete Thrombozyten sind normal)
- Kompetitive Verdrängung von IgG-Aggregaten (Fab- oder Fc-gebunden) an der Thrombozytenmembran durch IgG
- Kompetitive Verdrängung Ak-beladener Partikel an Fc-rezeptoren der Makrophagen im RES durch IgG
- Kombination der oben genannten Möglichkeiten (21, 186)

FEHR (113) testete an vier Patienten mit ITP das Verhalten von IgG-sensitvierten markierten autologen Erythrozyten nach i.v. Ig-Gabe. Es ergab sich eine deutliche vorübergehende Verzögerung der Clearance von Immunpartikeln während des Thrombozytenanstiegs. Der Autor hält die Arbeitshypothese, nach der eine Verdrängung von Fc-Rezeptoren-bindenden Immunpartikeln an den Makrophagen des RES durch IgG postuliert wird, für wahrscheinlich.

Standard-Ig

GUGLER (153) beschreibt den Verlauf einer ITP bei einem Mädchen, das splenektomiert worden war und unter Prednisonbehandlung stand. Nach einer Varizellenerkrankung trat eine schwere akute Exazerbation der ITP auf. I.v. Therapie mit Standard-Ig (vorerst in Kombination mit Prednison, dann allein) führte zu einem Thrombozytenanstieg von unter $50\,000/\text{mm}^3$ auf $400\,000$ bis $500\,000/\text{mm}^3$.

Pepsin-behandeltes Ig

Ein Kind mit akuter ITP wurde von IMBACH (185) mit Pepsin-behandeltem Ig therapiert. Nach drei Tagen, in denen keine Besserung beobachtet wurde, stellte man die Therapie auf bei pH 4 behandeltes Ig um. Unter dieser Behandlung stiegen die Thrombozytenwerte in weniger als 24 Stunden signifikant an (Abb. 20).

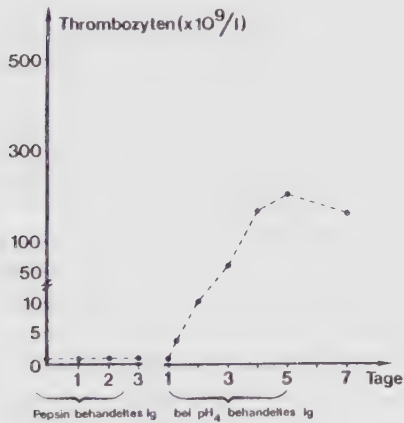


Abb. 20: Verhalten der Thrombozytenzahlen bei einem Patienten mit akuter ITP nach Verabreichung von Pepsin-behandeltem und bei pH 4 behandeltem Ig nach IMBACH (185)

Bei pH 4 behandeltes Ig

Vier Kinder mit ITP wurden von INBACH (183) mit Ig-SRK in einer Dosierung von 0,4 g/kg/Tag über fünf Tage und 0,4 g/kg alle ein bis drei Wochen behandelt. Drei der Patienten litten an chronischer, einer an akuter ITP. Prednison- und Vincristinbehandlung bei zwei Patienten war zum Zeitpunkt der Ig-Therapie wirkungslos. Bei zwei ITP-Kranken war eine Splenektomie durchgeführt worden. In fünf bis zehn Tagen stiegen die Thrombozytenzahlen bei allen Kindern auf 300 000 bis 650 000/mm³ an und sanken in den nächsten zehn Tagen auf Werte zwischen 100 000 und 300 000/mm³ ab. Bei den Splenektomierten mit chronischer ITP konnte die Remission mit einer Ig-Dosis alle ein bis drei Wochen aufrechterhalten werden. Bei dem nicht milzextirpierten Kind mit chronischer ITP drückten rekurrenzierende Infektionen die Thrombozytenzahl, so daß Ig-Infusionen häufiger gegeben werden mußten. Das Kind mit akuter Prednison-resistenter ITP und erhaltener Milz zeigte einen initialen Thrombozytenanstieg auf 500 000/mm³; über mindestens sechs Wochen blieb die Thrombozytenzahl bei Werten von 200 000/mm³ ohne weitere Behandlung.

Sieben Kinder mit chronischer oder intermittierender ITP und sechs mit akuter ITP erhielten je 0,4 g/kg/Tag an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Bei allen Patienten stieg die Plättchenzahl innerhalb von fünf bis zehn Tagen auf 150 bis 160 x 10⁹/l, um in den folgenden zehn Tagen wieder auf 80 bis 400 x 10⁹/l abzufallen. Bei zwei Kindern mit akuter ITP (eines vorher unbehandelt, eines Prednison-resistent) stiegen die Thrombozyten initial auf 200 x 10⁹/l. Bei diesen Kindern war in der Folge eine Erhaltungstherapie mit Ig-SRK während drei und sieben Monaten erforderlich. Bei den übrigen vier Patienten mit akuter ITP (drei vorher unbehandelt, einer resistent auf Prednison) stieg die Thrombozytenzahl initial auf 300 x 10⁹/l, und es war keine Erhaltungstherapie notwendig.

Bei zwei von drei splenektomierten und nur bei einem von vier nicht-splenektomierten Kindern mit chronischer oder intermittierender ITP stieg die Thrombozytenzahl auf über 400 x 10⁹/l.

Drei Kinder mit chronischer ITP (zwei splenektomiert, eines mit Milz) wurden zwei bzw. sechs Monate nach Beginn der Ig-SRK-Behandlung wieder thrombopenisch trotz Erhaltungstherapie. Nur eines von vier Kindern mit intermittierender ITP brauchte keine Erhaltung (184).

FEHR (113) beschreibt gute Erfolge der Ig-Therapie bei vier nicht splenektomierten Erwachsenen mit ITP bei normalen Serum-Ig-Spiegeln. Insgesamt wurden pro Patient 1 bis 1,5 g/kg SANDOGLOBULIN verabreicht. Nach vier bis fünf Tagen waren normale Plättchenzahlen nachweisbar, die dann bei drei Patienten langsam wieder absanken. Ein Patient mit akuter ITP zeigte nach Ig-Gabe volle klinische Remission.

NEWLAND (306) behandelte insgesamt 25 Patienten im Alter von sieben bis 74 Jahren (Mittel 40 Jahre) mit autoimmuner Thrombopenie mit 0,4 g/kg/Tag SANDOGLOBULIN über fünf Tage. Die Auswertung erfolgte in zwei Gruppen: Die erste bestand aus zehn Patienten, bei denen der Erkrankungsbeginn weniger als 16 Wochen zurücklag und die mit einer Ausnahme vor oder kurz nach den Ig-Infusionen splenektomiert wurden. In die zweite Gruppe wurden 15 Patienten mit längerer Anamnese aufgenommen, die mit Steroiden nicht zufriedenstellend behandelt werden konnten und von denen zehn in früherer Zeit splenektomiert worden waren. Alle Patienten reagierten auf die Ig-Therapie mit einem deutlichen Anstieg der Thrombozytenzahlen. In der ersten Gruppe konnte eine Zunahme von durchschnittlich $20 \times 10^9/l$ auf $598 \times 10^9/l$ verzeichnet werden, bei der zweiten von $19 \times 10^9/l$ auf $198 \times 10^9/l$. Während des Beobachtungszeitraumes (im Mittel 173 Tage) blieb die Thrombozytenzahl bei allen Patienten der Gruppe 1 und einem Patienten der Gruppe 2 im Normbereich. Bestimmungen von antithrombozytären Antikörpern bei 16 Patienten ließen keine Korrelation zwischen Ak-Spiegeln bzw. der Ig-Klasse dieser Ak und dem Krankheitsverlauf nach Ig-Therapie erkennen. Auch andere Autoren fanden keine eindeutige Beziehung zwischen Autoantikörperspiegeln und klinischem Befund (38). Nach NEWLAND eignet sich die Ig-Therapie wegen des regelmäßig beobachteten Thrombozytenanstiegs nach der Infusion vor allem zur Operationsvorberei-

tung von Patienten mit chronischer ITP sowie zur Kontrolle von Blutungen bei akuter ITP. Eine Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit chronischer ITP wird wegen der Notwendigkeit hoher Dosen und zahlreicher Applikationen nicht befürwortet.

Auch bei Post-Transfusions-Purpura konnte nach einem Einzelfallbericht (293) mit einer hohen Dosis SANDOGLOBULIN ein guter Erfolg erzielt werden.

β -Propiolacton-behandeltes Ig

SCHMIDT (359, 360) berichtet über sechs erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die er mit hochdosiertem β -Pro-behandeltes Ig therapiert hatte. Zwei hatten auf verschiedene therapeutische Maßnahmen (Kortikosterolide, Splenektomie, Immunsuppressiva, Plasmapherese, vinblastinbeladene Thrombozyten) keine Besserung gezeigt. Zwei Patienten waren zuvor nicht behandelt worden, zwei weitere hatten zu früherer Zeit Kortikosterolide erhalten. Bei den beiden Splenektomierten stiegen die Thrombozytenzahlen in sechs Tagen nach der Ig-Gabe signifikant auf über $500 \times 10^9/l$ an. Während der folgenden vier Wochen nahmen die Werte langsam ab. Bei den nicht splenektomierten Patienten konnte ein nur geringer Anstieg der Thrombozytenzahlen beobachtet werden (Abb. 21).

Bei fünf Patienten ließ sich im Verlauf der Behandlung ein signifikanter Abfall des plättchenassoziierten IgG nachweisen (Abb. 22).

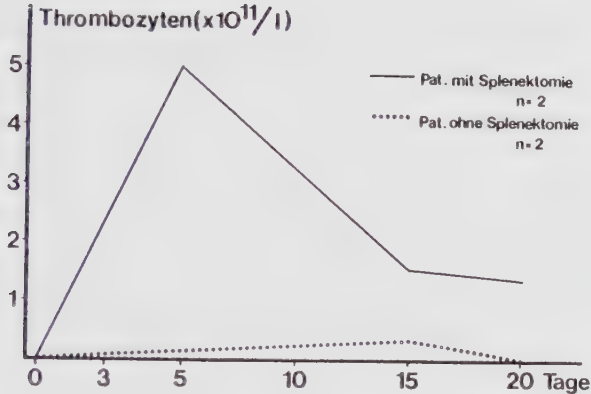


Abb. 21: Verhalten der Thrombozytenzahlen nach Verabreichung von hochdosiertem β -Propiolacton-behandeltem Ig an vier Patienten mit chronischer ITP mit und ohne Splenektomie nach SCHMIDT (360)

Reduziertes und alkyliertes Ig

Das Präparat GAMMUNE kam bei vier Erwachsenen mit schwerer chronischer ITP zur Anwendung, die auf alle konventionellen Maßnahmen nicht ansprachen. Mit fünf Ig-Infusionen an aufeinanderfolgenden Tagen in einer Dosierung von 0,4 g/kg/d wurde bei drei Patienten eine Steigerung der Thrombozytenzahl von unter $25 \times 10^9/l$ auf 140 bis $240 \times 10^9/l$ erreicht, der vierte Patient reagierte nur mit einem geringen Anstieg. Bei zwei der Patienten blieben die Thrombozytenzahlen nach den Ig-Applikationen im Normbereich (69).

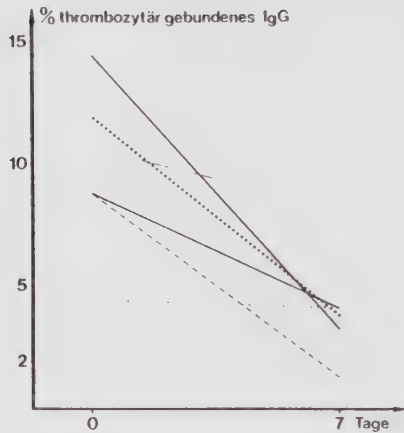


Abb. 22: Verhalten des plättchenassoziierten IgG bei sechs Patienten mit chronischer ITP unter Behandlung mit β -Pro-behandeltem Ig nach SCHMIDT (359)

Sulfoniertes Ig

Bei einer Untersuchung von SCHEDEL (358) kam das neue Präparat VENIMMUN zur Anwendung. Zehn Erwachsene im Alter von 17 bis 55 Jahren mit chronischer ITP und Thrombozytenzahlen von weniger als $20 \times 10^9/l$ wurden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit je $0,5 \text{ g/kg/d}$ Ig behandelt. Alle Patienten zeigten eine primäre Resistenz gegen Steroide und/oder Vincristin sowie eine erhöhte Menge thrombozytenassoziierten Immunglobulins. Bei sechs der zehn Patienten kam es zu einem Anstieg

der Thrombozytenzahlen unter oder nach der Therapie auf Werte zwischen 50 und $100 \times 10^9/l$. Nach 20 bis 30 Tagen waren wieder die anfänglichen Werte erreicht. Erneute Ig-Applikationen hatten jeweils neue Anstiege zur Folge. Die Thrombozytenüberlebenszeit war in allen Fällen deutlich verkürzt und ließ sich durch die Ig-Gaben nicht wesentlich verlängern.

PEG-behandeltes Ig

WAHLEN (444) gelang es, mit dem Ig-Präparat IMMUNGLOBULIN 7S HUMAN I.V. in relativ niedriger Dosierung gute Erfolge zu erzielen. Zehn Kinder im Alter von zwei bis 17 Jahren wurden mit je insgesamt $0,5 \text{ g/kg}$, verteilt auf ein bis drei Tage, behandelt. Bei drei Patienten lagen die Kriterien einer chronischen ITP vor, einer war zuvor splenektomiert worden. Bis auf einen Patienten sistierten bei allen Behandlungen innerhalb 24 Stunden nach Ig-Therapie die zuvor bestehenden Blutungszeichen. Bei allen trat in Abhängigkeit von der Dosis des zugeführten Ig ein deutlicher Thrombozytenanstieg bis in den Normbereich mit einem Maximum gegen Ende der ersten Woche auf, der dann bis zur dritten bis vierten Woche rückläufig war. Einer der Patienten, bei dem mit der Dosis von $0,5 \text{ g/kg}$ kein Effekt erzielt worden war, reagierte auf die Applikation der doppelten Menge Ig ebenfalls mit einem Thrombozytenanstieg.

3.3.5.3.4. Multiple Sklerose

Die Pathogenese der Multiplen Sklerose (MS) ist heute noch weitgehend ungeklärt. Neben einer genetischen Disposition, einer viralen Genese (slow-virus-infection) und metabolischen Störungen werden auch immunpathologische Störungen diskutiert. Es konnte nachgewiesen werden, daß in 80 % der Fälle im akuten Schub und in 50 % der Fälle in der schubfreien Phase eine Ak-abhängige Autotoxizität von Lymphozyten gegen basisches Markscheidenprotein vorhanden ist (119,120).

Im Überschuß zugeführtes IgG kann möglicherweise durch Blockade der Oberflächenrezeptoren der Lymphozyten eine Verminderung der Sensibilisierung auslösen (345).

β-Propiolacton-behandeltes Ig

ROTHFELDER (344, 345) behandelte im Rahmen einer prospektiven Studie 20 MS-Patienten im Alter zwischen 18 und 42 Jahren über 12 Monate mit 5 g INTRAGLOBIN in zweiwöchentlichen Abständen. Aufnahmekriterien waren ein schubförmig-progredienter Verlauf mit bisher mindestens drei Schüben und keine Dauerbehandlung mit Azathioprin und/oder Kortikosteroiden. Getestet wurden Serum- und Laborparameter, Histokompatibilitäts-Ag, Latenzzeit akustisch evozierter Hirnstammpotentiale, neurologische Wertung nach FOG, Schubrate, zytotoxische Lymphozytenaktivität, Aufzeichnungen der Patienten.

Die statistische Analyse ergab folgende Ergebnisse:

- Labor: Ak-Mangel bei vier Patienten normalisiert, durchschnittlich erhöhtes IgE
- Histokompatibilitäts-Ag: Bei 30 % A3, bei 40 % B7, bei 40 % HL-A1, bei 40 % HL-A2
- Akustisch evoziertes Hirnstammpotential: Normalisierung bei drei Patienten, übrige unverändert
- Klinisch neurologische Untersuchung : (FOG-Skala)
 - Erstes halbe Jahr: Abnahme von 28,8 auf 21,3 bei guter Korrelation/hochsignifikant
 - Zweites halbe Jahr: Abnahme auf 19/schwach signifikant
- Mittlere Schubrate:
 - Erstes halbe Jahr: Abnahme von 113,5 auf 102,4
 - Zweites halbe Jahr: Abnahme auf 99
- Zytotoxische Aktivität: Vor Therapie: bei fünf Patienten positiv
 - Nach Therapie: bei allen Patienten negativ
- Selbstbeurteilung: Durchschnittlich leichte Besserung
Ein Patient: Verschlechterung

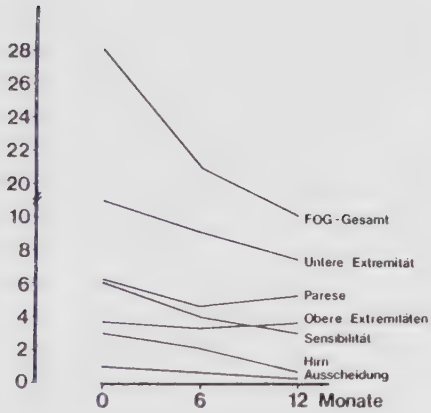


Abb. 23: Beurteilung der Therapie mit β -Propiolacton-behandeltem Ig bei 20 MS-Patienten nach der FOG-Skala nach ROTHFELDER (345)

Der Autor bezeichnet die Behandlungsergebnisse als vergleichbar mit den Resultaten, die mit Immunsuppressiven Methoden erreicht werden können.

3.3.5.3.5. Rheumatoide Arthritis

Plasmin-behandeltes Ig

Im Rahmen einer Studie von SANY (348, 349), bei der der Wirknachweis einer speziellen plazentaren Ig-Präparation (75) bei rheumatoider Arthritis erbracht werden sollte, wurden als Kontrollgruppe drei Patienten mit Plasmin-behandeltem Ig therapiert. Bei keinem dieser Probanden konnte durch die Ig-Gabe eine signifikante Besserung der rheumatoiden Symptome erreicht werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich in drei Patientengruppen, die mit dem plazentaren Ig, welches besondere immunologische Eigenschaften hat, behandelt wurden, eine Besserung der Erkrankung (siehe 3.4.1.4.).

β -Propiolacton-behandeltes Ig

SCHWENK (374) erreichte ebenfalls keine Besserung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach Verabreichung von polyvalentem Ig (INTRAGLOBIN). Bei fünf Kindern, in deren Blut IK nachgewiesen worden waren, ließ sich durch Verabreichung von 1 ml/kg Ig kein Rückgang der IK feststellen.

3.3.5.3.6. Autoimmune Neutropenie

Plasmin-behandeltes Ig

Die Wirkung von VEIHOGLOBULINE bei autoimmuner Neutropenie wurde von DESABLENS (91) bei drei Patienten untersucht. Beim ersten waren antineutrophile Antikörper der IgG-Klasse festgestellt worden, der zweite hatte eine Neutropenie im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis, beim dritten konnte ein inhibierender Effekt peripherer Lymphozyten und autologen Serums auf die Granulopoese nachgewiesen werden. Die Verabreichung von 0,4 g/kg/d Ig über fünf Tage führte bei keinem der Behandelten zu einem deutlichen Anstieg der erniedrigten Granulozytenzahlen. Der Autor erklärt den Widerspruch dieser Beobachtungen zu anderen positiven Berichten (siehe unten) mit der Heterogenität der Ursachen für das Symptom "autoimmune Neutropenie".

Bei pH 4 behandeltes Ig

POLLACK (325) berichtet über einen 25-jährigen Patienten mit Exanthem und zunehmender Müdigkeit, bei dem im Differentialblutbild 2 500 Leukozyten und 7 % neutrophile Granulozyten gezählt worden waren. Die immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchung erbrachte Hinweise auf antineutrophile Ak aus der IgG-Klasse. Als die Leukozyten auf unter 1 000 abgefallen waren, und die absolute Zahl der Neutrophilen weniger als 50 betrug, wurde eine Steroidtherapie angesetzt. Der beobachtete Leukozytenanstieg (auf 10 000, 97 % Neutrophile) war wieder rückläufig, sobald die Dosis auf unter 50 mg/d erniedrigt wurde. Ein Therapieversuch mit Plasmapherese an fünf aufeinanderfolgenden Tagen brachte einen kurzzeitigen Behandlungserfolg. Nach einer Woche waren die Werte aber wieder auf 2 100 Leukozyten mit 39 % Neutrophilen abgesunken. Je 300 mg/kg SANDOGLOBULIN (618 g) an drei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, führten zu einem erneuten Leukozytenanstieg von 1 400 (17 % Neutrophile) auf 7 000 (64 % Neutrophile) innerhalb von zehn Tagen. Spätere Ig-Infusionen (300 bis 400 mg/kg) erwiesen sich ebenfalls als erfolgreich. Der Autor bezeichnet die hochdosierte i.v. Ig-Gabe als effektive und sichere Alternative zur Steroidtherapie bei der Behandlung der autoimmunen Neutropenie.

3.3.5.3.7. Myasthenia gravis

Zur Beurteilung der immunsuppressiven Wirkung verschiedener Präparationen bei sogenannten autoimmunen Erkrankungen eignen sich Untersuchungen an Patienten mit Myasthenia gravis besonders gut, weil bei dieser Krankheit ein definierter und meßbarer Autoantikörper vorliegt, dessen Titer eng mit der klinischen Symptomatik korreliert (112).

Pepsin- und β -Pro-behandeltes Ig

FATIH-HOGHADAM (112) behandelte vier Patienten (20 bis 34 Jahre), bei denen seit ein bis zehn Jahren eine Myasthenia gravis bekannt war, mit GAHHAVENTIN bzw. INTRAGLOBIN. Drei der Patienten bekamen im Cross-over-Versuch je sechs Infusionen à 20 g über zwei Wochen des einen Präparates und nach vier Wochen Pause die gleiche Menge des anderen Präparates; die vierte Patientin erhielt nur INTRAGLOBIN (8 x 20 g). Die Messung der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper und der klinischen Symptomatik nach einem Punktescore erbrachte folgende Ergebnisse: unter Behandlung mit INTRAGLOBIN erfolgte eine signifikante Abnahme der klinischen Beschwerden nach der Punkteskala, die von einer ebenfalls signifikanten Verringerung des Autoantikörpertiters begleitet war; bei Verabreichung von GAHHAVENTIN konnte keine statistisch signifikante Änderung der beiden Meßgrößen festgestellt werden. Der Autor führt nach diesen Ergebnissen die therapeutische Wirkung von Ig bei Myasthenia gravis auf das Vorhandensein eines intakten Fc-Teils zurück.

3.4. Alternativen zur i.m. und i.v. IgG-Verabreichung

3.4.1. Klinisch angewendete Möglichkeiten

3.4.1.1. Frisch gefrorenes Plasma, Serumkonserven, Plasma- pherese

Bei Verabreichung von Serum oder Plasma werden, im Gegensatz zu IgG- oder Albuminpräparaten, sämtliche Serumbestandteile vom Spender auf den Empfänger übertragen. Nach Angaben der Behringwerke (262) sind in Serumkonserven Albumin, IgG, IgA, IgM, Präalbumin, α_1 -Antitrypsin, α_2 -Makroglobulin, Haptoglobulin, Hämopectin, Transferrin und Coeruloplasmin enthalten. Plasma enthält zusätzlich Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren, was bei der Behandlung von Blutungsübelen von Bedeutung ist. Im Gegensatz zu frischem Serum ist bei Serumkonserven nach in vitro-Untersuchungen von DE PILAR (318) keine volle biologische Leistungsfähigkeit der Ak aus der IgM-Klasse nachweisbar. Bei frisch gefrorenem Plasma (FFP) werden immunkompetente Lymphozyten abgetötet.

Zur Vermeidung von Unverträglichkeitsreaktionen werden bei der Plasmaübertragung als Spender meistens blutgruppengleiche Angehörige der Empfänger gewählt (7, 62, 406). Die Spender müssen Hbs-Ag-negativ sein. Leichte Unverträglichkeitsreaktionen können sich auch bei negativem Kreuztest entwickeln (406). Im allgemeinen ist die Verträglichkeit jedoch gut (29, 106).

Bei Gabe von 15 ml/kg frisch gefrorenem Plasma steigt der Serum-IgG-Spiegel um ca. 200 mg%, der IgM-Spiegel um 30 mg% und der IgA-Spiegel um 70 mg%. Die HWZ beträgt für IgG 24 bis 48 Tage, für IgM 7 bis 11 Tage, für IgA 4,5 bis 7 Tage (406). BUCKLEY (62) berichtet über acht Kinder mit schweren B-Zell-Defekten, die 10 ml/kg Plasma (von den Eltern) bekamen. Drei Wochen nach Infusion lagen die IgG-Werte um 113 mg% höher als bei Patienten, die mit 0,6 ml/kg Standard-Ig i.m. behandelt worden waren. Bei den acht mit Plasma Therapierten fanden sich drei Wochen nach Infusion niedrige, aber nachweisbare IgA- und IgM-Spiegel. Die klinische Wirkung der Behand-

lung war gut, insbesondere chronische Diarrhoe konnte beeinflußt werden.

Beobachtungen an sieben Patienten mit WISKOTT-ALDRICH-Syndrom (406) (wegen Thrombopenie keine i.m. Ig-Applikation möglich) und Agammaglobulinämie erbrachten für die FFP-Therapie ähnlich gute klinische Ergebnisse wie bei i.m. Ig-Therapie. MILLER (272) beschreibt den Krankheitsverlauf einer Patientin mit familiärem Phagozytosedefekt bei normalem Ig-Serum-Spiegel. Nach Verabreichung von FFP und frischem Plasma konnte eine signifikante Steigerung der Phagozytoseleistung erzielt werden.

Bei einem Patienten mit Ataxia teleangiectasia und IgA- und IgE-Defizienz konnte nach Plasmainfusion IgA im Serum und IgE in der Haut nachgewiesen werden (7). Im Speichel fand sich kein IgA. Obwohl der Patient Anti-IgA-Antikörper hatte, vertrug er die dreijährige Therapie gut.

BTINDER (39) berichtet über einen Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, der verminderte IgA- und IgG-Spiegel und kein nachweisbares IgM im Serum hatte. Durch FFP-Infusionen konnten die chronischen Durchfälle, die durch Standard-Ig i.m. nicht gebessert worden waren, ausgeheilt werden. Der Autor zieht eine Wirkung des im Plasma enthaltenen IgA an der Darmschleimhaut in Betracht.

Auch GRYBOSKI (152) beschreibt die Geschichte eines Patienten mit chronischen Durchfällen bei niedrigem IgA-Spiegel und Hypoplasie des intestinalen Lymphgewebes. Die Stuhluntersuchung ergab negative Ergebnisse bei Tests auf Parasiten, Bakterien oder Blut. Durch Tetracyclingabe konnte eine Besserung erreicht werden. Eine später aufgetretene Virusgastroenteritis konnte durch Plasmainfusionen beherrscht werden. Bei monatlicher Plasmaverabreichung blieb der Patient symptomfrei. Die im Stuhl nachweisbaren Ig blieben unverändert. Der Autor weist auf den Zusammenhang zwischen Verabreichung von IgA und klinischer Besserung hin. Eine mögliche Beziehung zwischen zirkulierendem IgA und normaler intestinaler

IgA-Produktion wird diskutiert.

KIRKPATRICK (207) wendete die Plasmatherapie bei sechs Hypogammaglobulinämikern an, die von i.m. Ig nicht profitiert hatten. Bei allen Patienten stiegen die Werte von IgG, IgM und IgA deutlich an und nahmen in unterschiedlichem Maße wieder ab. Bei fünf Patienten konnte gute klinische Besserung beobachtet werden. Die Verträglichkeit war durchweg sehr gut. Der Autor faßt die Vorteile der Plasmatherapie gegenüber i.m. Ig zusammen:

- Hohe Ig-Dosen
- Alle Ig-Klassen
- Immunisierung des Spenders gegen bestimmte Ag
- Geringe Wahrscheinlichkeit der Übertragung von Hepatitis oder anderen Infektionskrankheiten bei Limitierung und Auswahl der Spender

Die Plasmapherese eröffnet die Möglichkeit, nach aktiver Immunisierung des Spenders einen hohen spezifischen Ak-Titer gegen bestimmte Keime zu züchten. So wurde z.B. Plasma mit hohem Anti-Pseudomonas-Ak-Titer mit Erfolg an Agammaglobulinämiker verabreicht (62). Auch mit Plasma, das hohe Ak-Titer gegen Herpes Zoster enthält, konnten gute Erfolge erzielt werden (127). Beobachtet wurden 14 Patienten ohne spezielle Medikation, 17 Patienten mit 0,6 bis 1,2 ml/kg Standard-Ig-Therapie und 27 Patienten mit 10 ml/kg Zoster-human-Plasma-Therapie. Alle Patienten waren durch engen Familienkontakt mit Erkrankten gefährdet. In der ersten Gruppe erkrankten alle an Varizellen, drei Patienten wiesen Komplikationen im Krankheitsverlauf auf. In der Standard-Ig-Gruppe entwickelten 16 von 17 Patienten Symptome, zwei mit Komplikationen. In der Zoster-human-Plasma-Gruppe erkrankten nur acht von 27 Patienten, alle mit leichtem Krankheitsverlauf (Inzidenz: $p < 0,01$).

Über die Verwendung von Plasma mit hohen Ak-Titern gegen CMV-Viren wird berichtet, daß bei Knochenmarkstransplantierten modifizierte Krankheitsverläufe sowie eine Verringerung der Inzidenz an Pneumonie erreicht werden konnte (456).

3.4.1.2. Hyperimmunglobuline

Polyvalente Ig-Präparate und -Präparationen, die aus einem Serumpool von etwa 1 000 Spendern hergestellt wurden, enthalten Ak gegen häufige Infektionen, wie z.B. Masern, Polio-myelitis, Röteln, Varizellen und Hepatitis A (405). Werden Seren von Menschen, die gerade eine Infektion überstanden haben, gepoolt und verarbeitet, erhält man Präparate mit einem hohen Gehalt spezifischer Ak. In der Literatur sind Versuche mit Rekonvaleszentenblut, -Serum oder isolierten Ak beschrieben (Zusammenstellung bei 405). Die Erfahrungen mit Hyperimmunglobulinpräparaten, die fast alle i.m. appliziert werden sollen, werden zusammenfassend beschrieben.

Cytomegalieinfektion

Patienten, denen Knochenmark oder Organe transplantiert werden, sind in hohem Maße durch Infektionen durch Cytomegalievirus gefährdet, die eine hohe Letalität haben und graft-versus-host-Reaktionen auslösen können (208). Die prophylaktische bzw. therapeutische Anwendung von Cytomegalie-Hyperimmunglobulin bei Risikopatienten ist zur Zeit in Erprobung. Erste Resultate sind sehr ermutigend (81, 208, 307, 315).

Dosierung: 0,2 g/kg i.v. prophylaktisch am 25., 50.
(315) und 75 Tag nach Transplantation

Genauere Indikationsstellung und Dosierungsschemata müssen noch abgewartet werden.

Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)

Passive Immunisierung mit FSME schützt mit einer Sicherheit von 60 % vor Erkrankung nach Exposition (232). Empfohlen wird möglichst frühzeitige Verabreichung bis höchstens 96 Stunden nach Zeckenbiß.

Dosierung: - 48 h nach Biß: 0,1 ml/kg
48-96 h nach Biß: 0,2 ml/kg
später: kontraindiziert

Über das FSME-Ig liegt zur abschließenden Beurteilung noch zu wenig Untersuchungsmaterial vor.

Hepatitis A

Anti-Hepatitis A-Ak sind im Standard-Ig in ausreichender Menge enthalten. Die Verabreichung von Hyperimmun-Ig ist nicht nötig. Genaue Beschreibung und Dosierung des Standard-Ig: siehe unter 3.2.5.2.3.

Hepatitis B

In zahlreichen Untersuchungen wurde Hepatitis B-Hyperimmunglobulin mit Standard-Ig bei prä- und postexpositioneller Verabreichung verglichen. Ig mit angereicherten Anti-Hbs-Ak hat sich als überlegen erwiesen. Genaue Beschreibung und Dosierung des Hepatitis B-Ig: siehe unter 3.2.5.2.3.

Posttransfusions-Hepatitis (HANB-Hepatitis)

Da der Erreger der HANB-Hepatitis nicht bekannt ist, gibt es kein spezielles Hyperimmunglobulin gegen diese Erkrankung. Hepatitis B-Ig ist gegenüber dem Standard-Ig in seiner Wirkung bei dieser Indikation gleichwertig. Genauere Beschreibung und Dosierung: siehe unter 3.2.5.2.3.

Masern

Ak gegen das Masernvirus sind im Standard-Ig in ausreichender Menge vorhanden. Die Verabreichung von Hyper-Ig ist nicht nötig. Genauere Beschreibung und Dosierung des Standard-Ig: siehe unter 3.2.5.2.3.

Mumps

Standard-Ig hat sich zur Verhinderung oder Mitigierung der Mumps und ihrer Komplikationen als unwirksam erwiesen (3.2.5.2.3.). Mumps-Hyper-Ig kann ebenfalls die Erkrankung nicht verhindern (333). Möglicherweise ist aber eine Beeinflussung der Komplikationen (Orchitis) durch hochdosierte, frühzeitige Mumps-Ig-Gabe erreichbar (330).

Dosierung: 40 ml bei den ersten Anzeichen der
(405) Parotitis; Erfolg unsicher

Pertussis

Unkontrollierte Beobachtungen über die Verwendung von Hyper-Immunseren im Frühstadium von Pertussis sprechen für eine Wirkung (Verhinderung, Mitigierung) bei Kindern unter einem Jahr (114). In kontrollierten doppelblinden Studien hat sich allerdings Pertussis-Hyper-Ig gegenüber optimaler Antibiotikabehandlung als unterlegen erwiesen (15, 32, 108, 290). Eine mögliche Indikation ergibt sich bei kleinen schwerkranken Kindern, deren Infektion mit Antibiotika nicht beherrscht werden kann (165, 405).

Dosierung: 1,25 - 2,5 ml, je an drei aufeinander-
(405) folgenden Tagen

Röteln

Da im Standard-Ig unterschiedliche Ak-Titer gegen Röteln zu finden sind (siehe 3.2.5.2.3.), empfiehlt sich zur Prophylaxe spezielles Röteln-Ig mit einem Ak-Titer von 1: 6 000 (20). Mit Verabreichung des Präparates kann ein Abfangen und Protrahieren der Virämiephase erreicht werden (435). Allerdings besteht kein Schutz vor kongenitaler Erkrankung oder fetaler Schädigung des Kindes, wenn die Mutter manifest erkrankt ist (250). Die einzig effektive Maßnahme zur Verhinderung der Röteln-Embryopathie ist rechtzeitige Vakzination (110).

Dosierung bei Schwangeren: 0,3 ml/kg, mindestens 15 ml
(109) so früh wie möglich nach Exposition

Tetanus

Tetanus-Ig humanen Ursprungs ist gleichwertig mit dem früher verwendeten tierischen Tetanus-Antitoxin (45, 264). Nach Verabreichung des Ig können ausreichende Serum-Ak-Spiegel nachgewiesen werden (346, 347).

Dosierung: Prophylaxe

(165,405) 250-500 IU bei schwerer Verletzung oder Biß, höhere Dosen bei großer Wunde oder Verbrennungen. Zusätzlich: Vakzination (sofort und 14 d später und 10-12 Monate später).

Therapie:

3 000-6 000 IU, lokal und i.m.

Intrathekale und i.v. Ig-Verabreichung haben sich gegenüber der i.m. Applikation als überlegen erwiesen (242), die Therapie des neonatalen Tetanus mit intrathekal verabreichtem Ig ist umstritten (297).

Tollwut

Optimale Tollwutprophylaxe nach Exposition besteht in aktiver plus passiver Immunisierung (16, 154). Höhere Dosen von Rabies-Hyperimmun-Ig (40 IU/kg) können zur Depression der aktiven Immunität führen (67). Anti-Rabies-Ig ist indiziert bei Bissen von Tieren ohne Rabies-Ausschluß und bei Nicht-Biß-Exposition bei wahrscheinlicher oder gesicherter Erkrankung des Tieres.

Dosierung: 20 IU/kg lokal + i.m. so früh wie möglich (165,405) + Vakzination

Vakzinia

Vakzinia-Ig hat die vierfache Wirkung von Standard-Ig (405). Bei Familienkontakt, Autoinokulation und zur Verhinderung von Impfkomplicationen hat sich das Präparat als wirksam erwiesen (204, 205, 206, 247, 296, 383).

Dosierung: Prophylaxe:

(165,405) Schwangere, ekzematöse Kinder (Endemiegebiete): Vakzination + 0,3 ml/kg, 20 IE/kg

Post Expositionem:

Nicht immun: Vakzination, 0,3 ml/kg Ig
12-24 h später

Kinder mit extensiver Dermatitis: 0,3 ml/kg Ig
versehentliche Vakzination, Autoinokulation,
Eccema vaccinatum, schwere generalisierte
Vakzinia, Vaccinia necrosum: 0,6 ml/kg,
200-1 000 IE/kg, evtl. wiederholt

Varizellen, Herpes Zoster, Zoster

Varizellen-Hyper-Ig führt zur Prävention oder Modifizierung der Erkrankung, wenn es rechtzeitig nach Exposition i.m. verabreicht wird (12, 59, 60, 111, 131, 199, 225). Auch erfolgreiche i.v. Applikation des Präparates (+NaCl) ist be-

schrieben worden (225) (Zusammenstellung bei 110).

Dosierung: Risikopatienten (B-Zell-Defekt, Immunsuppression) 0,2 ml/kg + NaCl i.v. (225),
2-5 ml i.m. binnen 72 h

NG: 2,0 ml, wenn Mutter im Zeitraum von
5 d prä partum bis 2 d post partum
erkrankt

Schwangere: 5,0 ml nahe Geburtstermin zur
Verhütung der kongenitalen Varizellen

Das seit 1983 verfügbare i.v. Präparat VARITECT ist in klinischer Erprobung.

Hyperimmunseren und Antitoxine

Hyperimmunseren tierischen Ursprungs werden im allgemeinen aus dem Blut immunisierter Pferde, Kaninchen oder Schafe gewonnen. Bei ihrer Anwendung ist eine vorherige Sensibilitätstestung erforderlich. Erhältlich sind Immunseren und Antitoxine gegen Diphtherie, Rabies, Gasbrand, Botulismus, Spinnen- und Schlangengifte und Digoxin sowie Antilymphozytenseren zur Immunsuppression (Digoxin: 168, 391; Zusammenstellung bei 405).

Tab. LXXV: Hyperimmunglobulinpräparate mit spezifischem Ak-Titer

Erkrankung	Handelsname	Applikations- art	Hersteller
Cytomegalie-Infektion	Cytomegalie-Immunglobulin i.v.	i.v.	Biotest
Frühsommermeningoencephalitis	FSME-bulin FSME-Immunglobulin FSME-Immunglobulin-"SERO"	i.m. i.m. i.m.	Immuno Behring Seroth.Inst.
Hepatitis	AUNATIV GAMMAPROTECT HEPATITIS HEPATITIS B IMMUNGLOBULIN HEPAGLOBIN IMMUNGLOBULIN ANTIHEPATITIS B	i.m. i.m. i.m. i.m. i.m.	Kabi Biotest Behring Tropon SRK
Masern	MASERN IMMUNGLOBULIN MASERN IMMUNGLOBULIN "SERO" MORUMAN	i.m. i.m. i.m.	Immuno Seroth.Inst. Berna
Mumps	MUMPS IMMUNGLOBULIN MUMPS IMMUNGLOBULIN PARUMAN PAROGAM "SERO" HYPAROTIN MUMPS IMMUNGLOBULIN	i.m. i.m. i.m. i.m. i.m. i.m.	Immuno Behring Berna Seroth.Inst. Cutter Breon Lab.
Pertussis	PERTUSSIS HYPERIMMUNGLOBULIN PERTUSSIS IMMUNGLOBULIN HYPERTUSSIS TOSUMAN TUSOGLOBIN PERBULIN PERTUGAM "SERO"	i.m. i.m. i.m. i.m. i.m. i.m. i.m.	Asid Breon Lab. Cutter Berna Behring Immuno Seroth.Inst.
Rhesusprophylaxe	Anti-Rh 200,300 Biotest HYP-RHO-D PARTOBULIN RHESOGAM RHESONATIV 300 RHESONEUTRAL RHOGAM RHESUMAN ANTI-RH-IMMUNGL."SERO" IMMUNGLOBULIN ANTI-D	i.m./i.v. i.m. i.m. i.m. i.m. i.m. i.m. i.m. i.m.	Biotest Tropon Immuno Behring Kabi Asid Cilag Berna Seroth.Inst. SRK
Röteln	RÜTELN-IMMUNGLOBULIN 6000 RUBELLABULIN RÜBEUMAN RÜTELN-IMMUNGLOBULIN "SERO"	i.m. i.m. i.m. i.m.	Behring Immuno Berna Seroth.Inst.

Fortsetzung Tab. LXXV

Erkrankung	Handelsname	Applikations- art	Hersteller
Tetanus	HYPER-TET	i.m.	Tropon
	TETAGAM	i.m.	Behring
	TETANOBULIN	i.m.	Immuno
	TETANUS HYPERIMMUNGLOBULIN	i.m.	Asid
	TETUMAN	i.m.	Berna
	IMMUNGLOBULIN ANTITETANUS	i.m.	SRK
	T-GAM "SERO"	i.m.	Seroth.Inst.
Tollwut	BERIRAB TOLLWUT- IMMUNGLOBULIN	i.m.	Behring
	HYPERAB	i.m.	Tropon
	RABIMAN	i.m.	Berna
	RABIABULIN	i.m.	Immuno
	IMMUNGLOBULIN ANTI-RABIES	i.m.	SRK
	LYSSAGAM "SERO"	i.m.	Seroth.Inst.
Vakzinja	VACCINIABULIN	i.m.	Immuno
	VACCINIA-IMMUNGLOBULIN	i.m.	Behring
	VACUMAN	i.m.	Berna
	IMMUNGLOBULIN ANTIVACCINIA	i.m.	SRK
	VACCIGAM "SERO"	i.m.	Seroth.Inst.
Varizellen	GAMMAPROTECT VARICELLEN	i.m./i.v.	Biotest
	VARICELLA-ZOSTER- IMMUNGLOBULIN	i.m.	Behring
	ANTI-HERPES-ZOSTER/ VARIZELLEN IMMUN- GLOBULIN "SERO"	i.m.	Seroth.Inst.
	IMMUNGLOBULIN ANTIVARICELLAE	i.m.	SRK
	VARITECT	i.v.	Biotest

3.4.1.3. IgM- und IgA-haltige Präparate

Bei einem angeborenen oder erworbenen IgM- oder IgA-Mangel bietet sich die therapeutische Verabreichung von IgM- oder IgA-Konzentraten an. Zu diesem Zweck gibt es Präparate, die jeweils 80 % IgG und ca. 20 % IgM bzw. IgA enthalten (377). Bei Vorliegen einer Panhypogammaglobulinämie, bei den Dysgamma globulinämien 1, 2, 4, 5 und 6 sowie beim frühkindlichen transitorischen Ak-Mangel und bei traumatischen Geschehen (siehe 3.2.3.) wird von zahlreichen Autoren die Verabreichung solcher Konzentrate empfohlen (46, 77, 377, 426, 428, 431). Insbesondere bei NG, bei denen häufig durch gram-negative Erreger verursachte Sepsen beobachtet werden, stellt sich die Frage nach der Gabe von IgM-haltigen Präparaten, durch die der physiologische IgM-Mangel in den ersten Lebenstagen ausgeglichen werden soll (428). Bei der Anwendung von IgA-Präparaten muß bedacht werden, daß IgA seine physiologische Wirkung vor allem an Schleimhäuten entfaltet; intravenös verabreichtes IgA wird jedoch nicht mukotan sezerniert (118).

3.4.1.3.1. IgM-Konzentrate

Intramuskulär

- ГАИМА-М-Концентрат (Behringwerke)

TYMPNER (431) injizierte einem agammaglobulinämischen Jungen, der in schlechtem Allgemeinzustand war und an einer Bronchopneumonie litt, 10 ml eines aus 20 % IgM und 80 % IgG bestehenden Präparates. Es ließ sich eine Besserung des Allgemeinzustandes sowie eine günstige Beeinflussung des Lungenbefundes (klinisch und röntgenologisch) beobachten. Das C-reaktive Protein fiel deutlich ab. Zwei Tage nach der Injektion war der höchste IgM-Serumspiegel erreicht, danach nahm der IgM-Titer, entsprechend der relativ kurzen Halbwertszeit des IgM von vier bis sechs Tagen, rasch wieder ab. Der Ak-Titer gegen Haemophilus influenzae, dem Keim, der aus dem Bronchialsekret isoliert wurde, stieg am zweiten Tag nach der Injektion von 1:0 auf 1:40 an.

Weitere Untersuchungen zum Verhalten von injiziertem IgM wurden von TYMPNER (429) an NG durchgeführt: 40 NG erhielten IgM-Konzentrat in einer Dosierung von 1,0 bis 2,0 ml/kg. Am zweiten und dritten Tag nach der Injektion konnte ein Serum-IgM-Anstieg beobachtet werden. Ein weiterer Anstieg am vierten und fünften Tag wird auf das Einsetzen der körpereigenen Produktion zurückgeführt. Bei Verabreichung kleiner Dosen von 0,2 ml/kg konnte kein IgM im peripheren Blut nachgewiesen werden.

Ähnliche Ergebnisse konnten bei 20 NG festgestellt werden, denen ebenfalls i.m. IgM-Konzentrat verabreicht worden war (428). Der höchste Serumspiegel ließ sich am dritten Tag nach Injektion nachweisen. Nach dem fünften Tag erfolgte ein weiterer IgM-Titer-Anstieg, der allerdings auch bei Unbehandelten zu beobachten war und somit auf das Einsetzen der körpereigenen Produktion zurückzuführen ist.

Die tatsächlich resorbierte Gesamtmenge an IgM wurde von TYMPNER (429) an fünf FG und NG getestet. Der höchste Serumspiegel am zweiten Tag nach Injektion entsprach etwa 10 % der injizierten Dosis. Am vierten Tag waren nur noch Spuren des Materials nachweisbar.

Über die klinische Wirksamkeit von IgM-Konzentrat bei FG oder NG liegen noch keine statistisch verwertbaren Untersuchungen vor. Versuche mit 851 FG, denen 2,0 ml/kg IgM oder Placebo verabreicht worden war, scheinen allerdings einen positiven Effekt bei der Infektionsprophylaxe aufzuzeigen (429). Der Autor beobachtete eine deutliche Tendenz zur Verhütung von NG-Infektionen nach IgM-Gabe. Die Resorptionsrate lag in diesem Versuch bei 10 bis 20 %. Die Verträglichkeit war durchwegs gut.

Bei post-OP-Zuständen, bei denen laut DITTRICH (95) vom ersten bis sechsten post-OP-Tag deutliche IgM-Erniedrigungen nachweisbar sind, wurde das Präparat im Rahmen einer

randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studie gegen IgA-Konzentrat, Standard-Ig und Plazebo getestet (135). Die Untersuchung ergab, daß bei Verabreichung von 0,046 g/kg (bei 70 kg Körpergewicht ca. 3,2 g) in allen vier Gruppen der gleiche Prozentsatz an Wundheilungsstörungen auftrat, nämlich 15 %. Dennoch ist der Autor der Meinung, daß IgM, in ausreichendem Maße Intravenös über Serumkonserven verabreicht, wirkungsvoll ist.

Andere Veröffentlichungen zu diesem Thema sind lediglich Einzelfallberichte: Bei dreiwöchentlicher Gabe von 0,2 bis 0,4 ml/kg IgM-Konzentrat, die später auf ein Injektionsintervall von sechs Wochen ausgedehnt wurde, konnte bei zwei hypogammaglobulinämischen Jungen, die zuvor unbehandelt waren, eine deutliche Senkung der Infektionsinzidenz und ein Aufholen des geistigen und statischen Entwicklungsrückstandes beobachtet werden (73). Angesichts der Tatsache, daß die Halbwertszeit des IgM nur ca. fünf Tage beträgt und daß im Serum der Jungen nur IgG, aber nie IgM nachgewiesen werden konnte, liegt der Schluß nahe, daß die Besserung der Krankheitsbilder eher dem IgG-Anteil im Präparat zuzuschreiben ist.

Intravenös

Ein mit β -Pro und UV-Licht behandeltes IgM-Konzentrat (244) wurde von TYMPNER (430) an 15 kranke Kinder aller Altersstufen verabreicht. Die durchschnittliche Dosierung betrug 1 ml/kg. In keinem Fall traten Unverträglichkeitserscheinungen auf.

Messungen der IgG-, IgA- und IgM-Konzentrationen und Ak-Titer-Bestimmungen ergaben deutliche Konzentrationsanstiege im Serum. 20 Minuten nach Injektion fanden sich 85 % der infundierten IgM-Menge im Blut, nach 24 Stunden waren es noch 45 %. Das ergibt bei kranken Kindern eine HWZ für das i.v. IgM von einem Tag. Klinisch ließ sich eine wesentliche Besserung generalisierter bakterieller Infektionen beobachten.

3.4.1.3.2. IgA-Konzentrate

- GAHHA-A-Konzentrat (Behringwerke)

Über die Therapie mit IgA-Konzentrat liegen bis heute noch keine Beobachtungen vor, die einen positiven Effekt bei verschiedenen Indikationen belegen.

STFHR (401) berichtet über einen Patienten mit angeborener Immundefizienz, der mit IgA-Konzentrat und später mit Standard-Ig behandelt wurde. Unter dieser Therapie blieb er zehn Jahre lang frei von schweren Infektionen. Bei laborchemischen Analysen ließ sich allerdings IgA meist gar nicht oder nur in kleinen Spuren nachweisen. Die Besserung des Krankheitsbildes ist deshalb wohl eher auf eine IgG-Wirkung zurückzuführen.

In einer französischen Arbeit (46) findet sich eine Anzahl von Einzelfallberichten, bei denen eine Kombination aus IgG, IgA und IgM zur Anwendung gekommen war. In allen Fällen beobachtete der Autor positive Ergebnisse im Vergleich zum Standard-Ig.

In der oben erwähnten post-OP-Studie (3.4.1.3.1.), in der Standard-Ig, IgM-Konzentrat, IgA-Konzentrat und Placebo in ihrer Wirkung bei post-OP-Wundheilungsstörungen getestet werden sollten, zeigte keines der Präparate Erfolge.

Über das Resorptionsverhalten von IgA-Konzentraten liegen Untersuchungen von TYNPHER (429) vor. Bei 12 NG war zwei Tage nach Verabreichung von IgA-Konzentrat der höchste Serumspiegel erreicht. Er entsprach etwa 10 bis 20 % des injizierten Materials (428). Nach einem langsamen Titerabfall waren am 11. bis 12. Tag nur noch Spuren von IgA nachweisbar. Insgesamt wurden 25 bis 30 % des verabreichten Ig resorbiert.

Bei einem agammaglobulinämischen Jungen wurde der höchste Serum-IgA-Spiegel am dritten bis vierten Tag nach der Gabe von 15 ml IgA-Konzentrat erreicht und fiel bis zum fünften Tag wieder auf unter die Hälfte ab (die Halbwertszeit von IgA beträgt ca. vier bis sechs Tage) (431). Über die i.v. Verabreichung von IgA-Konzentrat liegen keine Veröffentlichungen vor.

IgA-haltige Präparate werden nicht immer nebenwirkungslos vertragen. In der Literatur werden eine Anzahl von Fällen beschrieben, bei denen es durch Bildung von Ak gegen IgA nach Gabe von Blut, Plasma oder Ig bei wiederholter Behandlung zu anaphylaktoiden Zwischenfällen gekommen war. 1968 wurden von VYAS (440) die ersten schweren anaphylaktischen Reaktionen bei IgA-defizienten Patienten beschrieben, die klassenspezifische Ak gegen menschliches IgA bildeten. Andere ähnliche Fallberichte folgten nach (41, 237, 273, 439, 441). PINEDA (319) beschreibt die Krankengeschichte eines Patienten mit normalem IgA-Serum-Spiegel, der nach zwei komplikationslos verlaufenden Transfusionen auf eine dritte mit Erythem, Pruritis, Unruhe, Dyspnoe, Zyanose und Hypotension reagierte und trotz intensiver Behandlung 45 Minuten nach Beginn der Blutübertragung verstarb, man fand bei ihm Anti-IgA-Ak von begrenzter Spezifität. VYAS (441) unterscheidet bei Anti-IgA-Ak-abhängigen Reaktionen grundsätzlich zwei Gruppen:

- Patienten mit IgA-Defizienz, die klassenspezifische Anti-IgA-Ak haben und häufig auf Blut-, Plasma- oder Ig-Verabreichung mit anaphylaktischen Symptomen reagieren
- Patienten mit normalen IgA-Spiegeln, deren Antikörper eine begrenzte Spezifität aufweisen; diese reagieren ebenfalls auf Blut, Plasma oder Ig mit Urtikaria oder anaphylaktoiden Symptomen

Die Häufigkeit derartiger Zwischenfälle wird mit 1:47 000 bis 1: 20 000 Transfusionen angegeben (319).

Eine Untersuchung von KOISTINEN (217) an sechs Patienten, bei denen durch Immundiffusionsmethoden eine IgA-Defizienz festgestellt worden war, zeigt, daß bei Verwendung genauerer Methoden (Hämagglutinationstest, kompetitiver enzymatischer Test) auch bei solchen Personen (In diesem Fall bei drei der sechs Patienten) noch Spuren von IgA im Serum nachweisbar sind; bei diesen ist keine Bildung von klassenspezifischen Anti-IgA-Ak zu erwarten. Ein Patient, bei dem solche Ak nachgewiesen wurden, vertrug Standard-Ig-Injektionen gut (Im Standard-Ig sind kleine Mengen von IgA enthalten). Sein Anti-IgA-Ak-Spiegel blieb über Jahre konstant.

Tab. LXXVI: Klinische und laborchemische Charakteristika von IgM- und IgA-Konzentrationen zur i.m. Anwendung

	IgM	IgA
Zusammensetzung	20 % IgM, 80 % IgG	20 % IgA, 80 % IgG
Höchster Serumspegel	2. bis 3. Tag	2. bis 4. Tag
Resorption	10 % bis 20 %	25 % bis 30 %
Verträglichkeit	gut	anaphylaktoide Reaktionen bei Anti-IgA-Ak
Wirknachweis: kongenitaler Ak-Mangel	Einzelfälle (+)	unklar (?)
transitorischer Ak-Mangel	statistisch nicht verwertbar (+)	nicht getestet
symptomatischer Ak-Mangel	kein Erfolg (-)	kein Erfolg (-)

(+) : möglicher Erfolg nicht statistisch gesichert

(-) : kein Erfolg bei statistisch verwertbarer Studie

3.4.1.4. Ig-Präparationen aus plazentarem Gewebe

Aus plazentarem Gewebe gewonnenes Ig (nicht retroplazentares Blut wie z.B. Plasmin-behandeltes Ig) hat besondere immunologische Eigenschaften, die sich von denen normaler Ig-Präparationen unterscheiden (75). Auf der Zellmembran von Trophoblastenzellen lassen sich Alloantikörper gegen Transplantationsantigene nachweisen. In der gemischten Lymphozytenkultur kann bei Zugabe von aus Plazentagewebe isoliertem IgG eine Inhibierung von Lymphozytenreaktionen beobachtet werden.

Im klinischen Versuch erweist sich diese spezielle Ig-Präparation als wirksam bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (348). Bei monatlicher Injektion kann in einem Teil der Fälle Dauerremission erzielt werden. Im Gegensatz dazu hat normales Plasmin-behandeltes Ig keine therapeutische Wirkung.

3.4.1.5. Therapie bei T-Zell-Defekten und Störungen der
Phagozytosefunktion (Zusammenstellung bei 371)

T-Zell-Defekte: Patienten mit T-Zell-Defekten sind vor allem durch Virus- und Pilzinfektionen gefährdet. Eine defekte T-Zell-Funktion haben vor allem Patienten mit Hodgkin-Lymphomen, metastasierenden Karzinomen, Granulomatosen (Sarkoidose, Lepra) sowie Patienten mit Urämie, unter immunsuppressiver Therapie und vorübergehend nach Operationen. Darüberhinaus sind zahlreiche kongenitale Immundefektsyndrome mit defekter T-Zell-Funktion bekannt (siehe Tab. V). Für die Therapie der T-Zell-Defekte bieten sich neben den üblichen Maßnahmen Transferfaktor- und Thymosingaben an. Die Behandlung mit Transferfaktor wurde mit etwa 50 %igem Erfolg bei der schweren, chronischen, mukotanen Candidiasis der Kinder, einem überwiegenden T-Zell-Defekt, eingesetzt (149, 299, 436).

Phagozytosefunktionsstörungen (Zusammenstellung bei 52); Patienten mit Störungen der Phagozytosefunktion, die vor allem stark durch bakterielle Infekte gefährdet sind, finden sich vor allem bei den akuten Leukämien, aber auch bei aplastischem Syndrom, Agranulozytose und sonstigen Granulozytopenien. Auch ärztliche Maßnahmen wie Narkose und medikamentöse Behandlung (Antiphlogistika, Chloramphenicol, Immunsuppression) führen zu Phagozytosedefekten. Kongenitale Störungen der Phagozytose sind bekannt.

Phagozytosedefekte können durch Verabreichung von Granulozytentransfusionen überzeugend behandelt werden.

3.4.2 In klinischer Erprobung

3.4.2.1. Orale Ig-Verabreichung

Spezifische Ig-Antikörper können möglicherweise bei FG fehlendes IgA an der Darmschleimhaut ersetzen, wenn sie oral verabreicht werden. Man verspricht sich von der oralen Ig-Gabe eine Verhinderung oder mögliche Behandlung von Infektionen (*E. coli*, *V. cholerae*, *S. typhosa*, Rotavirus) oder Intoxikationen (z.B. Infantiler Botulismus) bei dieser Patientengruppe (48, 408). Es konnte gezeigt werden, daß sich nach Verabreichung von 1 bis 8 ml/kg/Tag intaktem IgG (ohne Konservierungszusatz) unverdautes oder teilverdautes IgG (in signifikant erhöhten Mengen gegenüber der Kontrolle) im Stuhl nachweisen läßt (48).

Bei einer kontrollierten Studie an 75 FG erwies sich orales IgG (4 x 4 ml/d, sieben Tage lang) als wirksam bei durch Rotavirus induzierten Durchfällen. Leichtere Symptome und eine geringere Erkrankungsinzidenz in der Ig-Gruppe waren deutlich (30).

3.4.2.2. Subkutane Ig-Verabreichung

Als Alternative zur i.m. Ig-Verabreichung, die bei hochdosierter Anwendung bei Agammaglobulinämikern lokale Schmerzen verursachen kann (siehe 3.2.4.1.), bietet sich die subkutane Injektion an. Gegenüber der i.v. Applikation hat diese Methode den Vorteil, daß die Patienten zur Substitutionsbehandlung nicht an die Klinik gebunden sind (437).

Der maximale Serum-Ig-Spiegel nach subkutaner Ig-Applikation wird nach vier bis sechs Tagen erreicht und entspricht etwa 33 % der injizierten Menge (389). Mit einer Dosis von initial 100 mg/kg/Tag über fünf bis zehn Tage, gefolgt von 100 mg/kg wöchentlich kann bei agammaglobulinämischen Kindern eine deutliche Steigerung des Serum-IgG-Spiegels erreicht werden. Bei guter Verträglichkeit (keine oder fast keine Schmerzen) führt das Ig bei dieser Dosierung zu Infektfreiheit (434).

Erwachsene Agammaglobulinämiker können sich die benötigte IgG-Dosis von 15 bis 25 ml/Woche eines 16 %igen Präparates selbst mittels einer Pumpe während der Nacht subkutan injizieren (3 ml/Stunde). Nach fünf Wochen kann so ein Serum-IgG-Spiegel von 2,5 bis 5 g/l erreicht werden. Erste Versuche mit dieser Selbstapplikation zeigten eine gute Verträglichkeit der subkutanen Injektion (437).

3.4.2.3. Monoklonale Ak

Im Gegensatz zu den spezifischen Ak von immunisierten Menschen oder Tieren, die in Hyperimmunseren oder Antitoxinen konzentriert sind, werden monoklonale Ak nicht von höherorganisierten Organismen, sondern von gezüchteten Zellverbänden synthetisiert. Das Prinzip besteht in der Fusion von Milzzellen immunisierter Mäuse mit Myelomzellen unter Zusatz von Polyäthylenglykol. Der entstehende Hybridzellklon ist in der Lage, monoklonale Ak zu bilden (Zusammenfassung bei 265, 267).

Der Vorteil dieser Ak liegt in ihrer präzise definierten Spezifität gegen bestimmte Ag. Nachteilig wirkt sich aus, daß das heterologe Material immunogenetisch wirken kann, und daß aufgrund der hohen Spezifität Ak und Ag sich immunologisch genau entsprechen müssen, wenn eine Wirkung eintreten soll.

Das Spektrum der produzierbaren Ak mit klinischer Relevanz umfaßt folgende Bereiche: Humane Ag (Zelloberflächen, Zytoplasma, Zellprodukte), Mikroorganismen (Viren, Bakterien, Parasiten), Drogen. Die wichtigsten Anwendungsgebiete sind Malignombehandlung in vivo, Immunsuppression bei Transplantation, Knochenmarksbehandlung vor Transplantation. Versuche mit von speziellen E. coli-Stämmen produzierten Ak gegen Lipopolysaccharid-Ag haben vielversprechende Ergebnisse geliefert (55). Die zur Zeit noch in Entwicklung stehende Synthese von monoklonalen spezifischen Ak wird für die gesamte Medizin in Zukunft wohl größte Bedeutung erlangen.

4. DISKUSSION

4.1. Zusammensetzung (Tab. LXXVII, siehe 3.2.2., 3.3.2.)

Proteingehalt: Der Proteingehalt des 16 %igen Standard-Ig beträgt das Drei- bis Vierfache der 5 %igen i.v.-Ig-Präparationen. Bei der Dosierung muß diese Differenz beachtet werden.

Ig-Gehalt: Mit Ausnahme der nicht chemisch oder enzymatisch behandelten Präparate weisen die Ig-Präparationen durchwegs einen sehr hohen Ig-Anteil am Gesamtprotein auf.

Aggregate: Der Aggregatgehalt in den verschiedenen Präparationen ist sehr unterschiedlich:

Den höchsten Aggregatgehalt weist i.m. applizierbares Standard-Ig auf. Pepsin- und Plasminbehandeltes Ig besitzt auffallend wenig Ig mit einer Sedimentationskonstante über 7S. Bei den übrigen Präparationen sind die Angaben in der Literatur uneinheitlich.

Der Gehalt an Aggregaten in Ig-Präparaten hat große Wichtigkeit, weil Aggregate häufig für Unverträglichkeitsreaktionen verantwortlich gemacht werden. Die schlechte i.v. Verträglichkeit des Standard-Ig ist aus seinem hohen Aggregatgehalt zu erklären. Allerdings sind chemisch behandelte Ig-Präparationen oft gut verträglich (3.3.4.2.), obwohl sie ebenfalls mitunter größere Mengen an 7S-Ig enthalten. Es muß angenommen werden, daß durch die Modifizierung des nativen Ig bei diesen Präparaten auch die Aggregate ihre Immunogenität einbüßen.

7S-IgG: Der Gehalt an intaktem IgG ist in den nicht enzymatisch behandelten Ig-Präparationen relativ hoch. Der laborchemische Nachweis von 7S-IgG sagt allerdings nichts über die klinische Wirksamkeit der Ak dieser Klasse aus, da durch die verschiedenen Modifikationsmethoden auch ohne Spaltung der Moleküle eine Strukturänderung eintreten kann (3.3.2.).

Die durch Pepsin- oder Plasminspaltung entstehenden Ig-Präparationen enthalten nur 3 bis 17 % (Pepsin) bzw. 30 bis 72 % (Plasmin) behandlungsresistentes 7S-IgG.

Intaktes IgG besitzt, im Gegensatz zu Fab- oder $F(ab')_2$ -Fragmenten, die Fähigkeit zu Fc-abhängigen Reaktionen, wie Komplementaktivierung auf dem klassischen Wege, Opsonisation, Zytophilie, Reaktion mit Staphylokokkenprotein A, Ig-Transport durch biologische Membranen (z.B. Plazenta), Regulierung des metabolischen Verhaltens des IgG (3.3.1.). Diese bei der Bekämpfung von bakteriellen oder viralen Infekten wichtigen Funktionen können von enzymatisch gespaltenem Ig nicht oder nur teilweise erfüllt werden. Die therapeutische Anwendung dieser historisch ältesten Präparate erfährt dadurch eine Einschränkung. Bei der Therapie von Intoxikationen mit toxinneutralisierenden, spezifischen Ak (z.B. Digoxinintoxikation, Tetanus etc.; 3.4.1.2.) sind gespaltene Ig anderen Ig-Präparationen gleichwertig, wenn nicht überlegen, da in diesen Fällen keine Fc-abhängigen Funktionen benötigt werden, ein rascher Katabolismus dagegen von Vorteil ist.

Spaltprodukte: Spaltprodukte finden sich vor allem bei den Pepsin-behandelten ($F(ab')_2$, Fab, pFc, Fc; siehe Tab. XXIX) und Plasmin-behandelten (Fab, Fc) Ig-Präparationen. Die HWZ dieser Spaltprodukte ist gegenüber intaktem IgG stark verkürzt (3.3.3.).

Die rasche Elimination der Fragmente aus dem Intravasalraum kann erklärt werden durch:

- a) raschen Katabolismus
- b) Übertritt in den Interstitiell- oder Intrazellulärraum

IgG-Subklassen: Die Verteilung der IgG-Subklassen ist in allen aus COHN's Fraktion II gewonnenen Ig-Präparationen gegenüber dem WHO-Referenzplasma verändert. IgG₄ erreicht bei keiner Präparationsmethode den normalen Anteil am Gesamt-IgG von 4,1 %. für die anderen Subklassen sind die in der Literatur angegebenen Werte breit gestreut. Auffällig ist ein niedriger IgG₃-Gehalt in den Plasmin- und β -Propiolactonbe-

handelten, sowie in den reduzierten, alkylierten und sulfonierten Ig. Bei den beiden letztgenannten wird eine chemische Alteration der Subklasse IgG₃ für den mangelnden laborchemischen Nachweis verantwortlich gemacht (Tab. XXXIII, XXXIV). Dasselbe dürfte für das β -Propiolacton-Ig gelten. Beim Plasmin-behandelten Ig ist bekannt, daß von der enzymatischen Spaltung vor allem die Subklassen IgG₁ und IgG₃ betroffen sind, während IgG₂ und IgG₄ intakt bleiben (Abb. 3). Für IgG₁ sind allerdings auch normgerechte Werte gemessen worden.

Die Bedeutung der IgG-Subklassen für die Leistung des Immunsystems ist kurz in Tab. XXVIII dargestellt.

IgG₁ ist zur Komplementaktivierung (klassischer und alternativer Weg), zur Bindung an bestimmte Zellen und zur Opsonisationsreaktion befähigt. Dasselbe gilt für IgG₃. IgG₂ aktiviert das Komplementsystem vor allem auf dem alternativen Weg, kann keine Bindung mit Zellmembranen eingehen, besitzt aber als einzige IgG-Subklasse Ak gegen Polysaccharid-Ag. IgG₄ ist zur Zytophilie befähigt, hat aber im Weiteren keine wichtigen Funktionen inne.

Aus der Zusammenstellung der Eigenschaften läßt sich eine besondere Bedeutung von IgG₁ und IgG₃ bei Fc-abhängigen Funktionen ableiten. IgG₃ ist aufgrund seiner Fähigkeit, Polysaccharid-Ag zu binden, bei der Abwehr von bakteriellen Mikroorganismen wichtig. IgG₄, das bei allen Ig-Präparationen vermindert nachgewiesen wird, hat im Vergleich zu IgG₁ und IgG₃ eine untergeordnete Funktion.

Der Nachweis von nur geringen Mengen an IgG₃ in Ig-Präparationen (Plasmin, β -Pro, red-alk, Sulfon.) ist insofern von geringer Bedeutung, als IgG₁, dessen Normalkonzentration ca. das Zehnfache des IgG₃ beträgt, die gleichen oder ähnliche Funktionen innehat.

Tab. LXXVII: Vergleich der Zusammensetzung verschiedener Ig-Präparationen

Präparation	Protein g/l	Ig % d. Prot.	>7S Aggr. %	7S IgG %	3-5S Spalt- prod. %	IgG ₁ %	IgG ₂ %	IgG ₃ %	IgG ₄ %	IgG g/l	IgA g/l	IgM g/l	aus Tabelle
Standard (i.m.)	130-208	98-100	15-35	65-95	0-9,8	61,0- 74,7	20,8- 22,0	2,7- 15,5	1,5- 1,8	143- 161	0,01- 2,69	0- 0,5	2
Pepsin	57	100	0-4	3-17	-86	78,0	14,7	6,0	1,3	-	>6,5	<0,05	29
Plasmin	50-60	100	0-6	30-72	28-70	18,5- 79	17,6- 80	0- 3,6	1,5- 3,7	-	0,14- 2	0-2	30
pH 4	60	99-100	2-18	82-98	0-6	60,5- 68,9	20- 30,2	6,6- 7,3	2,6- 3,6	58,9	0,72- 1	0,1	31
β-Pro	50	98-100	5-28	72-90	0-10	64,3- 84	8,2- 34,5	0-6 1,8	1,2- 1,8	47- 95,8	0,12- 4,2	0- 0,3	32
Reduziert u. alkyliert	50	99-100	10-24	76-89	0-1	70,2	28,2	0	1,6	49,6	0,27- 0,3	0,1	33
Sulfoniert	-	88	5-15	85	0	62,6- 69	29- 36,3	0	1,1- 1,8	-	0,32	0,4	34
Nicht behandelt	-	36	-20	94-99	<1	60- 61,6	30- 33	4,5- 4	0,7- 0,7	-	-	-	35
PEG-Zusatz	-	88-100	-26	74-96	0-1	53,4- 63,5	29,2- 43,3	1,2- 6,2	1,1- 2,6	48	0,1- 0,38	<0,19	36
WHO-Plasma						60,0	29,4	6,5	4,1				

IgG-Gehalt: Der IgG-Gehalt ist beim 16 %igen Standard-Ig am höchsten. Bei den i.v. Präparationen liegt er, soweit bestimmt, bei ca. einem Drittel. Beim β -Pro-behandelten Ig wurden auch höhere Werte gemessen. Bei der Dosierung der i.v. Präparate müßte theoretisch also ca. das dreifache Volumen der wirksamen Standard-Ig-Menge gewählt werden (anzumerken ist, daß Standard-Ig bei i.m. Applikationen nicht vollständig aus dem Muskeldepot resorbiert wird und in den Intra-vasalraum gelangt (3.2.3.)).

IgA-Gehalt: Der IgA-Gehalt in Ig-Präparationen variiert von 0 bis 6,5 g/l. Die höchsten Werte wurden beim GAIHIAVF-NIN gemessen, gefolgt vom β -Pro-behandelten Ig, vom Standard-Ig und vom Plasmin-behandelten Ig. Bei diesen Präparaten wurden allerdings von anderen Untersuchern auch niedrige IgA-Titer angegeben. Im Einzelfall ist der angegebene IgA-Gehalt der verwendeten Charge zu beachten, wenn mit Unverträglichkeitsreaktionen spezifischer Art gerechnet werden muß.

Nebenwirkungen nach Verabreichung von IgA-haltigen Blutderivaten können lebensbedrohliche Ausmaße annehmen (3.4.1.3.2.). Als Ursache gelten spezifische Anti-IgA-Ak bei IgA-Defizienten oder Anti-IgA-Ak begrenzter Spezifität bei Patienten mit normgerechten IgA-Spiegeln.

IgM-Gehalt: Der Gehalt an IgM, welches bei der COHN'schen Fraktionierungsmethode in Fraktion III gefunden wird, ist bei den aus der Fraktion II gewonnenen Ig-Präparationen sehr niedrig. Der höchste IgM-Titer wurde beim Plasmin-behandelten Ig gemessen.

Da IgM eine wichtige Funktion bei der Bekämpfung von Infektionen mit gramnegativen Erregern hat (3.2.5.1.1.), ist von seiner therapeutischen Verabreichung theoretisch eine klinische Wirkung zu erwarten. Über die Erfahrungen mit IgM-Konzentraten wird berichtet (3.4.1.3.1.). Nebenwirkungen als Folge von Reaktionen spezifischer Patienten-Ak mit verabreichtem IgM sind nicht bekannt.

4.2. Metabolismus, Serumspiegel, Gewebeverteilung (Tab. LXXVIII, Abb. 24, 25)

4.2.1. I.m. applizierbares Standard-Ig (3.2.3., Abb. 6)

I.m. appliziertes Ig hat im Gegensatz zu i.v. verabreichtem Ig den Nachteil einer verzögerten Resorption, sowie einer nur unvollständigen Verfügbarkeit. Der höchste Serumspiegel wird etwa nach zwei bis sechs Tagen erreicht, in Extremfällen erst nach ein bis zwei Wochen. Das Ausmaß der Resorptionsgeschwindigkeit ist von der verabreichten Ig-Menge, vom Allgemeinzustand des Patienten, von der Muskelaktivität und von der Applikationsstelle abhängig. Zum Zeitpunkt des höchsten Serum-Ig-Spiegels lassen sich nur etwa 20 bis 40 % der injizierten Gesamtdosis nachweisen, bei kleineren Dosen unter 5 ml ist eine höhere Resorptionsrate möglich.

Die Tatsache, daß wirksame Serum-Ig-Spiegel nicht sofort nach Injektion, sondern erst mit einer gewissen Verzögerung erreicht werden können, schränkt die Indikation zur i.m. Standard-Ig-Anwendung auf die Behandlung nicht schwer akuter infektiöser Prozesse ein.

4.2.2. Vergleich der i.v. applizierbaren Ig-Präparationen (siehe 3.3.3.)

I.v. verabreichbare Ig-Präparationen sind sofort nach Injektion in hoher Konzentration intravasal nachweisbar. Dem initialen Serum-Ig-Anstieg folgt ein anfänglich relativ steiler Konzentrationsabfall, gefolgt von einem flacheren Verlauf, der die HWZ der Präparation widerspiegelt. Der steile Konzentrationsabfall in den ersten Tagen nach Injektion wird von den Autoren übereinstimmend Katabolisierung und Umverteilungsphänomenen zwischen Intra- und Extravasalraum zugeschrieben.

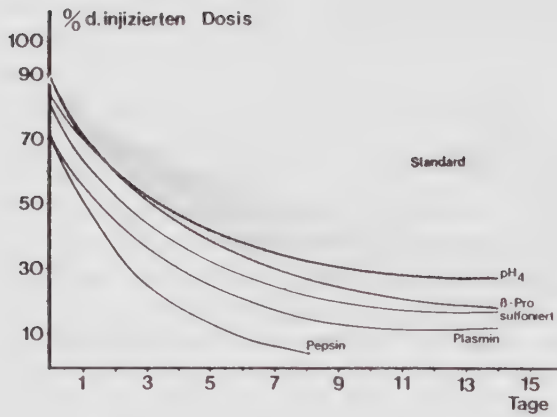


Abb. 24: Verhalten von radioaktiv markierten Ig-Präparationen (Standard, pH 4, β-Pro, sulfoniert, Plasmin, Pepsin) im Intravasalraum nach i.v. Injektion

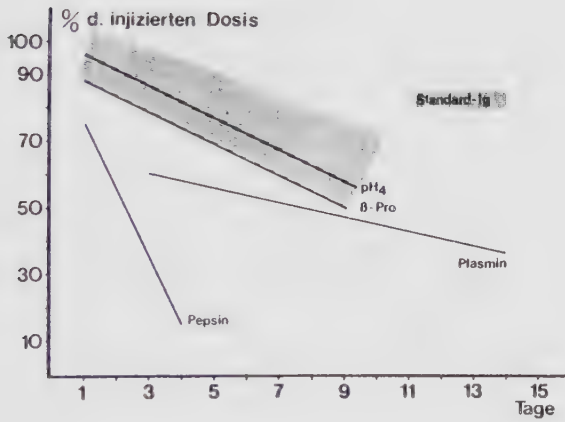


Abb. 25: Verhalten von radioaktiv markierten Ig-Präparationen (Standard, pH 4, β -Pro, Plasmin, Pepsin) im ganzen Körper nach i.v. Injektion

Pepsin-behandeltes Ig: Die große Streuung der gemessenen HWZ kann nicht durch unterschiedliche Nachweismethoden oder differente Grundkrankheiten erklärt werden, da bei Gesunden mit ^{125}I -markiertem Ig HWZ von 17 bis 51 Stunden bei GAMMA-VENIN gemessen wurden. Trotz dieser großen Spanne kann die HWZ der mit Pepsin behandelten Präparate jedoch als relativ kurz im Vergleich zu intaktem Ig bezeichnet werden. Die Pepsin-gespaltenen Ig-Präparationen eignen sich deshalb nicht zur Langzeitsubstitutionsbehandlung.

Der im Intravasalraum befindliche Anteil am gesamten injizierten Ig ist um 43,5 % kleiner als beim Standard-Ig. Das bedeutet, daß ein großer Teil des Pepsin-behandelten Ig nach Injektion in den Extravasalraum abfließt. Der Katabolismus ist gegenüber dem nativen IgG stark erhöht (um 143,8 %). Die Frage, ob das schnelle Verschwinden aus dem Intravasalraum neben dem starken Katabolismus auch einer Aufnahme in den Intrazellulärraum zuzuschreiben ist, wird unten besprochen (4,2.5.).

Plasmin-behandeltes Ig: Die HWZ des IgG-Anteils der Plasmin-behandelten Präparationen ist annähernd gleich der HWZ von Standard-Ig. Die intravasale Fraktion dieses IgG-Anteils, der ca. 30 bis 50 % des gesamten Ig in der Präparation entspricht, ist nur geringfügig kleiner als beim unbehandelten Ig. Die HWZ der Fab- und Fc-Fragmente ist erwartungsgemäß wesentlich kürzer als die des IgG (Abb. 9). Wird das Plasmin-Ig ohne Differenzierung von IgG-Anteil und Fragmenten beobachtet, so ergibt sich eine HWZ, die dem Standard-Ig entspricht, die intravasale Fraktion des gesamten Ig ist jedoch wesentlich geringer als beim nativen Ig, da der initiale Abfall des Serum-Ig-Spiegels sehr steil verläuft. Nach Einstellung des Gleichgewichts zwischen Intra- und Extravasalraum befindet sich also bei gleicher Dosierung weniger Plasmin-Ig als Standard-Ig im Gefäßbett, wobei die HWZ der beiden Präparate ähnlich hoch ist (Abb. 8).

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und H. BRUTON wurden relativ geringere Werte für die HWZ des Gesamt-Ig oder IgG-Anteils gemessen (20,343).

Aus diesen Beobachtungen läßt sich schließen, daß Plasmin-behandeltes Ig höher dosiert werden muß als intaktes Ig, wenn gleiche Ig-Serumspiegel erreicht werden sollen. Die HWZ der intravasalen Fraktion ist gegenüber Standard-Ig nicht verkürzt.

Bei pH 4 behandeltes Ig: Die HWZ des neuen bei pH 4 behandelten Präparates IMMUNOGLOBULIN SRK (Human), identisch mit SANDOGLOBULIN, entspricht der HWZ von nativem IgG (das ältere Präparat GAMMAGLOBULIN i.v. SRK (human) wird hier nicht besprochen). Die meisten Autoren geben Werte von 20 bis 23 Tagen an (Tab. XXXIX). Der geringer gemessene Wert von 10,8 bis 14,7 Tage (286) läßt sich durch andere Untersuchungsbedingungen erklären, in dieser Studie betrug die HWZ von Standard-Ig nur 12,6 Tage. Die hohen Werte von 25 bis 49 Tagen wurden bei zwei Patienten mit M. BRUTON bzw. Hyper-IgM-Syndrom gemessen und zeigten eine reziproke Abhängigkeit von den initialen Serum-Ig-Spiegeln (251).

Im Gefäßbett findet sich nach i.v. Injektion des pH 4-Ig nur geringfügig weniger Ig als nach Gabe von Standard-Ig. Der Katabolismus der Präparation ist 5,3 % höher als der des nativen IgG.

β -Pro-behandeltes Ig: Die HWZ von β -Pro-behandeltem Ig wird in verschiedenen Untersuchungen mit 4,2 bis 27 Tagen beziffert. Die niedrigsten und die höchsten Werte wurden bei Patienten mit M. BRUTON bzw. Dysgammaglobulinämie I gemessen (bei gleicher Untersuchungsmethode). Ein direkter Vergleich der HWZ von INTRAGLOBIN und Standard-Ig bei Gesunden ergab für das β -Pro-behandelte Präparat einen um 37,4 % geringeren Wert als für natives IgG (Tab. XXXX).

Ein reziproker Zusammenhang zwischen HWZ und Höhe des initialen Serum-Ig-Spiegels wird beschrieben.

Die intravasale Fraktion von INTRAGLOBIN ist höher als beim Standard-Ig (um 15,2 %). Ob diese Eigenschaft, die bei keiner anderen Ig-Präparation beobachtet wurde, von therapeutischem Nutzen sein kann, ist unklar. Die fraktionierte ka-

tabolische Umsatzrate von β -Pro-behandeltem Ig ist um 41 % höher als die des Standard-Ig.

Reduziertes und alkyliertes Ig: Relativ hohe HWZ von 15,5 bis 35 Tagen werden für das reduzierte und alkylierte Ig angegeben. Die fraktionierte katabolische Umsatzrate beträgt im Mittel 7 %.

Die HWZ entspricht den Werten von Standard-Ig. Eine fraktionierte katabolische Umsatzrate von 7 % wird von JANEWAY (194) für natives IgG angegeben. Ein direkter Vergleich zwischen modifiziertem und nativem Ig wurde experimentell nicht durchgeführt.

Sulfontiertes Ig: Die HWZ von sulfontiertem Ig wird von zwei Autoren mit 24 bis 26 Tagen angegeben. Der geringere Wert von 11,33 Tagen wurde in einer Untersuchung ermittelt, bei der die HWZ von Standard-Ig nur 16,56 Tage betrug. Nach dieser Studie ist die HWZ des sulfontierten Ig um 31,6 % geringer als die des nativen IgG (Tab. XXXXII). Die intravasale Fraktion des behandelten Ig ist um 19,6 % kleiner als beim Standard-Ig. Für die fraktionierte katabolische Umsatzrate werden hohe Werte angegeben (97,9 % höher als Standard-Ig).

Nicht chemisch oder enzymatisch behandeltes Ig: Die angegebene HWZ von 18 bis 28 Tagen gilt für eine Ig-Präparation, die chromatographisch aus SiO_2 -behandeltem Plasma durch Adsorption an QAE-Sephadex gewonnen wird. Genauere Angaben zur Probandenzahl und -auswahl und zur Methodik fehlen.

PEG-behandeltes Ig: Die einzige Veröffentlichung zur HWZ von PEG-behandeltem Ig bezieht sich auf Beobachtungen an drei Patienten mit Ak-Mangel, bei denen die Tetanus-Ak-Titer nach drei bis vier Wochen auf die Hälfte abgenommen haben.

4.2.3. Serum-Ig-Anstieg (siehe 3.3.3.)

Der Anstieg des Serum-Ig-Spiegels nach Injektion von i.v. verträglichen Ig-Präparationen ist abhängig von der verabreichten Dosis. Bei Plasmin-behandeltem Ig wurde bis zu einer Dosis von 200 ml/kg ein linearer Serum-Ig-Anstieg von

je 200 mg% pro verabreichte 100 ml/kg gemessen. Höhere Dosen führten zu einem geringeren Anstieg (Abb. 10).

4.2.4. Liquorgängigkeit (siehe 3.3.3.)

Für β -Pro-behandeltes Ig konnte nachgewiesen werden, daß bei eitrigen und viralen Infektionen des ZNS eine Penetration von i.v. appliziertem Ig in den Liquorraum möglich ist. Die auf diesem Wege erreichbaren Liquor-Ig-Spiegel sind allerdings im Vergleich zur intrathekalen Ig-Applikation niedrig.

4.2.5. Intrazelluläre Aufnahme (siehe 3.3.3.)

Bei Pepsin-behandeltem und β -Pro-behandeltem Ig wurden Untersuchungen zur Aufnahme in den Intrazellulärraum nach i.v. Injektion beim Menschen unternommen.

Mikroskopische Vergleiche von Rektumschleimhautbiopsien vor und nach Infusion von 10 g GAMHAVENIN bzw. INTRAGLOBIN ergaben keine Hinweise auf eine intrazelluläre Aufnahme der Ig (33).

Andererseits ließen sich nach Infusion von ca. 14 g GAMHAVENIN bei operierten Patienten Ag-bindungsfähige Ak in Leberzellen nachweisen. Diese Beobachtung war schon bei Tierversuchen an Kaninchen gemacht worden (339).

Die verabreichten Ig-Mengen entsprechen klinisch üblichen Dosierungen. Die unterschiedlichen Aussagen der Untersuchungen lassen sich folgendermaßen erklären:

- Um 40 % höhere Dosierung beim positiven Test
- Leber hat andere metabolische Funktion als Rektum (z.B. RLS

Die Ergebnisse der zweiten Untersuchung lassen sich nicht auf andere Organe extrapolieren. Zur endgültigen Klärung der Frage nach der Penetration von Ig in den Intrazellulärraum sind weitere Experimente nötig.

Tab. LXXVIII: Vergleich von HWZ, intravasaler Fraktion und Katabolismus nach i.v. Verabreichung verschiedener Ig-Präparationen

Präparation	HWZ	Intravasale Fraktion %	Fraktionierte katabolische Umsatzrate % pro d	aus Tabelle
Standard-Ig	22 + 5	54,7	7 - 12	38
Pepsin	Gesamt: 10-51 h Fc: 30-36 h F(ab') ₂ : 12 h	Um 43,5 % Standard	Um 143,8 % > Standard	37
Plasmin	Gesamt: 15-28 h Fc: 6-42,5 h Fab: 5 h	IgG: Um <10% < Standard Gesamt: Um ~50% < Standard		38
pH 4	20 - 23 d (10,8-49 d)	Um 1,8-5,8% < Standard	Um 5,3 % > Standard	39
B-Pro	4,2 - 27 d	Um 15,2% > Standard	Um 41 % > Standard	40
Reduziert und alkylisiert	15,5 - 35 d		5,7 - 10	41
Sulfoniert	24 - 26 d (11,33-26 d)	Um 19,6 % < Standard	Um 97,9 % > Standard	42
Nicht behandelt	18 - 28 d			-
PEG	3 - 4 Wochen			-

4.3. Verträglichkeit (Tab. LXXIX, Allgemeines: Tab. XXXXIII)

4.3.1. I.m. Verabreichung (siehe 3.2.4.1.)

I.m. verabreichtes Standard-Ig kann lokale und systemische Nebenwirkungen verursachen. Lokale Reizerscheinungen wie Schmerzen und Spannungsgefühl an der Injektionsstelle kommen bei Verabreichung hoher Ig-Dosen häufig vor und können von Patienten, vor allem von Kindern, als sehr belastend erlebt werden. In vielen Fällen richtet sich die höchste verabreichte Dosis nicht nach den erreichbaren Ig-Serum-Spiegeln, sondern nach der Toleranzgrenze des Patienten.

Bei Störungen der Blutgerinnung (Antikoagulantien, hämorrhagische Diathese) ist die i.m. Gabe von Ig wegen der Blutungsgefahr kontraindiziert.

Über die Häufigkeit von systemischen Unverträglichkeitsreaktionen liegen unterschiedliche Angaben vor. Vasomotorische, respiratorische, exanthematische, gastrointestinale, anaphylaktische und febrile Reaktionen werden vor allem bei Patienten mit Ak-Mangel beschrieben. Die Ursachen für diese Nebenwirkungen sind noch nicht hinreichend geklärt, doch kommt den nicht modifizierten Aggregaten, deren Konzentration im Standard-Ig relativ hoch ist, wahrscheinlich die größte Bedeutung zu. Diskutiert wird auch eine Beteiligung von Konservierungsmitteln oder anderer immunoogener Substanzen im Präparat.

4.3.2. I.v. Verabreichung (siehe 3.2.4.1., 3.3.4.2.)

Standard-Ig: (siehe Tab. XXXXIV)

Standard-Ig wird bei i.v. Verabreichung schlecht vertragen. Patienten mit Ak-Mangel reagieren in 92 bis 100 % der Fälle mit schlagartig auftretenden Symptomen, die als anaphylaktoide Reaktionen aufgefaßt werden können. Bei immunologisch Gesunden treten weniger Nebenwirkungen auf, doch muß auch hier mit einer Inzidenz leichterer Zwischenfälle bis zu 22 % gerechnet werden. Karzinompatienten vertragen die i.v. Therapie mit Standard-Ig bei einer Reaktionshäufigkeit bis zu

46 % ebenfalls nicht gut.

Pepsin-behandeltes Ig: (siehe Tab. XXXXV)

Pepsin-behandeltes Ig scheint i.v. und i.th. im allgemeinen gut verträglich zu sein. Reaktionen vom Soforttyp werden beschrieben. Bei einem Patienten, der nach Bluttransfusion auf die Gabe von GAMMAVENTIN mit schwersten Symptomen reagierte, muß an die Bildung spezifischer Antikörper (z.B. gegen IgA) nach Transfusion gedacht werden (182). Eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen (7,9 % der Patienten), die von LINDQUIST (240) angegeben wird, muß vorsichtig beurteilt werden, da ein Auftreten von Symptomen nach mehreren Tagen nicht notwendigerweise mit der Ig-Gabe im Zusammenhang stehen muß. Phlogistische Reaktionen, die, im Gegensatz zu Sofort- und Überempfindlichkeitsreaktionen, erst nach Stunden auftreten, kommen als Fe-abhängige Reaktionen nur nach Infusion intakter IgG-Moleküle vor, sind also bei GAMMAVENTIN nicht zu erwarten (379).

Plasmin-behandeltes Ig (siehe Tab. XXXXVI)

Plasmin-behandeltes Ig ist bei i.v. Applikation gut verträglich. Phlogistische und anaphylaktoide Reaktionen können auftreten. Untersuchungen an einem großen Patientenkollektiv (5 852 Patienten) (124) sprechen für eine Nebenwirkungsinzidenz von 0,5 %. Bei einem amerikanischen Plasmin-Präparat wurde ein höherer Prozentsatz an Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet, die aber ohne spezielle Therapie reversibel waren.

Bei pH 4 behandeltes Ig (siehe Tab. XXXXVII)

Unverträglichkeitsreaktionen nach Verabreichung von IMMUNOGLOBULIN SRK (human) oder SANDOGLOBULIN treten bei immunologisch Gesunden nur sehr selten auf. Beim Vorliegen eines Ak-Hergangs mit schwerer bakterieller Infektion kann ein Aufflammen des Entzündungsprozesses im Sinne einer phlogistischen Reaktion beobachtet werden. Reaktionen vom Überempfindlichkeitstyp werden bei IgA-Defizienz (Anti-IgA-Ak) und bei Lymphomen (Makroglobuline, die mit Ig reagieren) beschrieben.

β -Pro-behandeltes Ig (siehe Tab. XXXXVIII)

Die Verträglichkeit von β -Pro-behandeltem Ig nach i.v. oder i.th. Verabreichung ist sehr gut. Reaktionen vom anaphylaktoiden Typ werden nur selten beobachtet. Bei einem Patienten, der auf drei Infusionen mit Schock reagierte, kommt eine Überempfindlichkeitsreaktion in Frage (172). Intrakutan- und Lymphozytenstimulationstest ergeben keinen Hinweis auf Sensibilisierung gegen das Präparat nach mehrmaliger Verabreichung.

Reduziertes und alkyliertes Ig (siehe Tab. II)

Das ursprüngliche reduzierte und alkylierte Ig-Präparat, bei dem Ig in 0,3 M Glycin gelöst ist, hat sich als schlecht verträglich erwiesen. Bei Patienten mit B-Zell-Defekt wurden leichte und mittelschwere Reaktionen in bis zu 75,7 % der Patienten beobachtet. Das Auftreten der Nebenwirkungen war abhängig von der Infusionsgeschwindigkeit und konnte durch Vorabinjektion von Standard-Ig i.m. oder nach vorhergehender i.v.-Ig-Infusion vermieden werden. Es muß sich also um durch Aggregate bedingte anaphylaktoide Reaktionen gehandelt haben, wie sie auch bei der i.v. Infusion von Standard-Ig beobachtet wurden.

Reduziertes und alkyliertes Ig in 10 % Maltose und 0,1 M Glycin ist wesentlich besser verträglich. Nach einer kontrollierten Studie beträgt die Nebenwirkungsinzidenz des neuen Präparates nur noch 3 % der Infusionen (59 % beim alten Ig). Immerhin zeigen aber nach allen verfügbaren Berichten über 10 % der Patienten Reaktionen auf die Ig-Infusionen des neuen Ig.

Das Auftreten von Glukosurie nach Verabreichung des Maltosepräparates ist von untergeordneter Bedeutung, wenn kein Diabetes vorliegt.

Sulfoniertes Ig (siehe Tab. I)

Nach einer Veröffentlichung (260) über 567 Patienten mit 1076 Ig-Infusionen beträgt die Nebenwirkungshäufigkeit nach i.v. Verabreichung von sulfoniertem Ig 2,5 % (Patienten),

bzw. 2,1 % (Infusionen). Bei Vorliegen eines primären B-Zell-Defektes wurden bei über 14 % der Patienten Reaktionen registriert. In dieser Patientengruppe zeigten sich auch die schwersten Symptome. Malignompatienten und Patienten mit Infekten vertragen das Ig wesentlich besser.

Adsorption ohne weitere Behandlung

Das Präparat GAMMONATIV kann bei Hypoqammaglobulinämikern bei bis zu 70 % der Patienten anaphylaktoide oder phloqistische Reaktionen auslösen. Durch Gabe von 200 mg Hydrocortison vor Ig-Therapie ist eine Senkung der Nebenwirkungs-Inzidenz möglich. Nach anderen Veröffentlichungen ist das Präparat auch ohne Cortisongabe gut verträglich. IgA-Defiziente mit Anti-IgA-Ak zeigen nach i.v. Infusion keine Unverträglichkeiten.

Ein amerikanisches Präparat (CONDIE) kann nach Beobachtungen bei 167 Patienten als gut verträglich bezeichnet werden.

Behandlung mit PEG

Mit PEG behandelte Ig-Präparate können phloqistische (2 % der Infusionen) und anaphylaktische Reaktionen auslösen. Unverträglichkeitsreaktionen, die mit Komplementverbrauch einhergehen (z.B. Überempfindlichkeitsreaktionen) wurden nicht beobachtet.

Ig-Behandlung nicht angegeben

Das INTRAVENÖSE IMMUNGLOBULIN HUMAN "SCHWAB" hat sich bei 224 Patienten mit 298 OP als nebenwirkungsfrei erwiesen.

4.3.3. Hepatitissicherheit (siehe 3.2.4.2., 3.3.4.3.)

Es sind keine Fälle von Hepatitis nach Verabreichung von Ig-Präparationen, die in Europa hergestellt wurden, bekannt. Wie unter 3.2.4.2. beschrieben, sind vereinzelt Hbs-Ag-Kontaminationen bei Präparaten aus Indien, USA und Brasilien beobachtet worden. In Deutschland ist ein Hbs-Ag-Screening für alle Blut- und Plasmaspender verbindlich. Die hier kommerziell erhältlichen Ig-Präparationen können als hepatitissicher angesehen werden.

4.3.4. Immunsuppression

Intramuskulär (siehe 3.2.4.3.): Verabreichung von Standard-Ig hemmt die körpereigene Synthese von IgG bei Kindern. Nach Vakzination mit Diphtherie- und Tetanusvakzine ist die Ak-Entwicklung bei Säuglingen im ersten Lebensjahr, die zuvor Ig injiziert bekamen, gegenüber der Kontrollgruppe vermindert. Die Bildung von Ak aus der IgM-Klasse bleibt nach Verabreichung von IgM-haltigen Präparaten unbeeinflusst (wahrscheinlich aufgrund der kurzen HWZ des IgM).

Weiterhin wurde bei älteren Kindern ein inhibierender Einfluß auf B- und T-Zell-Proliferation sowie auf die B-Zell-Reifung nach Verabreichung von aggregatreichem Standard-Ig beschrieben.

Intravenös (siehe 3.3.4.4.): Bei pH 4 behandeltes Ig und β -Pro-behandeltes Ig führt bei NG und bei Erwachsenen zu keiner Änderung der Serum-Spiegel von IgG, IgM und IgA oder spezifischer Ak-Titer.

Untersuchungen zur Ak-Bildung nach Vakzination oder zur Beeinflussung von B- und T-Zell-Proliferation und -Reifung nach Ig-Verabreichung, wie sie bei i.m. applizierbarem Standard-Ig beschrieben sind, wurden allerdings bisher bei den i.v. verträglichen Präparaten noch nicht durchgeführt.

Tab. LXXIX: Vergleich der Verträglichkeit verschiedener Ig-Präparationen

Präparation	Ak-Mangel	lokal	Nebenwirkungen (*)		aus Tabelle	weitere Untersuchungen nötig
			anaphylakt.	systemisch, phlogist., überempfindl.		
i.m.	+	+	++	?	3	-
Standard-Ig	-	+	+	?		-
i.v.	+	-	+++	?	44	-
Standard-Ig	-	-	++	?		-
Pepsin		-	+	-	45	-
Plasmin		-	+	+	46	-
pH 4	+	-	?	+	47	-
	-	-	(+)	?		-
β-Pro		-	+	?	48	-
Reduz+alkyl.	+	-	+++	?	49	-
Reduz.+alkyl. + 10 % Maltose	-	-	++	?		-
Sulfoniert	+	-	++	?	50	-
	-	-	+	+		-
nicht behandelt 1)	+	-	++(+)	(+)	-	+
PEG		-	+	?	-	+
nicht angegeben		-	-	-	-	+

*) - nicht beobachtet, + beschrieben, ++ über 10 %, +++ über 50 % 1) GAMMONATIV 2) CONDIE

4.4. Kongenitale Störungen im B-Zell-System (Tab. LXXX)

Intramuskulär (siehe 3.2.5.1.1.)

Die Langzeitsubstitution von Patienten mit kongenitalen B-Zell-Defekten (H. BRUION, Dysgammaglobulinämie) mit i.m. applizierbarem Standard-Ig gilt als die adäquate Therapie dieser Störungen im Immunsystem. Durch die Ig-Verabreichung soll die bei den betroffenen Patienten bestehende Abwehrschwäche ausgeglichen und eventuell auftretenden Infektionen vorgebeugt werden. Darüberhinaus wird i.m. Ig auch zur Therapie akuter und chronischer Infekte bei Immundefizienten eingesetzt.

Allgemein verbindliche Dosierungsvorschriften können nicht gegeben werden, da individuelle Unterschiede bezüglich Resorption und Metabolismus bestehen. Die HWZ ist abhängig vom initial bestehenden Serum-Ig-Spiegel und von der Art der Grunderkrankung (bei allergischen Prozessen, Sepsis, Steroidbehandlung etc. verstärkter Katabolismus, siehe 3.2.3.).

Vom Medical Research Council wird eine Dosierung des 16 %igen Standard-Ig von 0,025 g/kg/Woche empfohlen. Tritt keine klinische Wirkung ein, kann die Dosis bis zur Toleranzgrenze erhöht werden. Die Applikation sollte an verschiedenen Stellen erfolgen. Ist die Ig-Menge dennoch zu groß, kann das Injektionsintervall verkürzt werden. Um den allgemein anerkannten Mindest-IgG-Serumspiegel von 200 mg% aufrechtzuerhalten, muß bei dreiwöchentlicher Behandlung bei einer HWZ von etwa drei Wochen ein initialer Serum-IgG-Spiegel von 400 mg% gewährleistet werden.

Intravenös (siehe 3.3.5.1.1.)

Pepsin-behandeltes Ig

Nach einigen Einzelfallberichten kann die Infektionssymptomatik bei Agammaglobulinämikern durch Verabreichung von GAMMA-VENIN gebessert werden. Zur endgültigen Beurteilung liegt zu wenig Untersuchungsmaterial vor.

Plasmin-behandeltes Ig

Patienten mit primären B-Zell-Defekten, die zu bakteriellen Infektionen (vor allem der Luftwege) neigen, reagieren auf die Infusion von 150 bis 400 mg/kg Plasmin-Ig häufig mit einer Besserung der klinischen Symptomatik. Chronische Lungenerkrankungen werden nicht beeinflusst. Viele Behandelte bevorzugen das i.v. Präparat wegen der besseren Verträglichkeit im Vergleich zum i.m. applizierbaren Standard-Ig. Kontrollierte Untersuchungen zum Wirknachweis des Plasmin-Ig stehen noch aus.

Bei pH 4 behandeltes Ig

Mit bei pH 4 behandeltem Ig läßt sich nach Verabreichung von 150 bis 300 mg/kg eine Besserung der Infektionssymptomatik bei Patienten mit B-Zell-Defekt, insbesondere bei M. BRÜTON, erzielen. Organische Schäden, die sich auf dem Boden chronischer Infektionen entwickelt haben, wie Bronchiektasen, Malabsorption, Abszeßbildung etc., bleiben von der Ig-Therapie unbeeinflusst. Kontrollierte Studien zur Wirkung von bei pH 4 behandeltem Ig bei primären B-Zell-Defekten fehlen.

Reduziertes und alkyliertes Ig

Im Vergleich mit Standard-Ig schneidet das reduzierte und alkylierte Ig bei der Substitution von kongenitalen B-Zell-Defekten in verschiedenen Untersuchungen unterschiedlich ab. Einerseits wurde eine höhere Inzidenz von Infektionen der oberen Atemwege nach i.v. Ig-Gabe registriert, andererseits zeigten 20 Patienten bei i.v. Substitution eine signifikant geringere Inzidenz von akuten Infektionen. In der ersten Studie wird eine genauere Beobachtung der i.v. substituierenden Patienten für die Registrierung häufigerer Atemwegsinfekte verantwortlich gemacht. Bei der zweiten Untersuchung betrug die Dosierung des i.v. Ig ca. das Dreifache der maximal tolerierten i.m. Ig-Dosis. Bei beiden Beobachtungen waren die Wirkungen der beiden Präparate bei chronischen Infekten gleich. Zusammenfassend kann man das reduzierte und alkylierte Ig bei der Behandlung von primären B-Zell-Defekten als dem Standard-Ig vergleichbar bezeichnen, wobei der Vorteil des i.v. Präparates in der möglichen Verabreichung höherer Dosen liegt.

Sulfoniertes Ig

Patienten mit primären Immundefekten und bestehenden Infektionen profitieren (in 86 % der Fälle) von der Therapie mit 50 bis 200 mg/kg sulfoniertem Ig. Im Vergleich mit dem Vorjahr, bei dem keine Substitution durchgeführt wurde, zeigen sich in allen Fällen gute Ergebnisse.

Kontrollierte Untersuchungen zum Wirknachweis von sulfoniertem Ig bei kongenitalen B-Zell-Defekten liegen nicht vor.

PEG-behandeltes Ig

Ig mit PEG-Zusatz hat sich in einer Dosierung, die einen Serum-IgG-Spiegel von 600 mg% gewährleistet, als wirksam bei der Behandlung von Patienten mit primären B-Zell-Defekten erwiesen. Infektionen und Polyarthritiden konnten günstig beeinflusst werden, chronische Bronchitiden bei bestehenden Bronchiektasen blieben dagegen bestehen.

Kontrollierte Beobachtungen zur Wirkung von Ig mit PEG-Zusatz bei primären B-Zell-Defekten wurden nicht veröffentlicht.

Zusammenfassung

Bei der Behandlung von primären B-Zell-Defekten sind i.m. und i.v. applizierbare Ig-Präparationen von großer Wichtigkeit.

Obwohl keine randomisierten, kontrollierten Studien zur klinischen Wirksamkeit vorliegen, läßt sich doch aus zahlreichen Berichten eine Berechtigung zur routinemäßigen Ig-Verabreichung bei stark erniedrigtem Serum-IgG-Spiegel ableiten.

Standard-Ig in einer individuell angepaßten Dosierung von 0,025 g/kg wöchentlich bzw. 0,1 g/kg monatlich oder mehr stellt mit Rücksicht auf die erheblichen Kosten bei der i.v. Ig-Behandlung zur Zeit die beste Substitutionsmöglichkeit dar.

Ist die i.m. Applikation wegen Blutungsgefahr oder erheblicher lokaler bzw. systemischer Nebenwirkungen nicht zumutbar, können i.v.-Ig-Präparate in einer Dosierung von 100 bis

Tab. LXXX: Vergleich der Wirkung und Dosierung verschiedener Ig-Präparationen bei primären B-Zell-Defekten

Präparation	Wirknachweis	signifikant	Dosierung	Inj.-Intervall	aus Tabelle
Standard-Ig i.m.	+	-	ab 0,16 ml/kg	ab 1 Woche	-
Pepsin	(+)	-	?		53
Plasmin	+	-	150-400 mg/kg	2-4 Wochen	54
pH 4	+	-	150-300 mg/kg	1-11 Wochen	55
Reduziert und alkylisiert	+	-	100-150 mg/kg	4 Wochen	56
Sulfoniert	+	+ ^x	50-200 mg/kg	1-4 Wochen	-
PEG	+	-	?		-

- : besseres Ergebnis im Vergleich zu Standard-Ig bei dreimal höherer Dosierung

x: im Vergleich zum Vorjahr ohne Ig-Behandlung

300 mg/kg (=2 bis 6 ml/kg) verabreicht werden. Es empfiehlt sich die Verabreichung von Präparationen mit möglichst langer HWZ (siehe 4.2.). Subkutane Ig-Applikation sollte bei jedem Patienten in Erwägung gezogen werden (siehe 3.4.2.2.). Können kombinierte Immundefekte (B-Zell-Defekt + T-Zell-Defekt oder Phagozytosestörung) mit Ig nicht befriedigend behandelt werden, bietet sich die zusätzliche Verabreichung von Thymosin oder Transferfaktor bzw. Granulozytentransfusionen an (siehe 3.4.1.5.).

4.5. Transitorischer Antikörpermangel beim Säugling (Tab. LXXV)

Intramuskulär (siehe 3.2.5.1.2.)

Die Wirkung von i.m. applizierbarem Standard-Ig bei der Infektionsprophylaxe bei NG und FG wurde in mehreren kontrollierten und zum Teil randomisierten Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen untersucht. Wie beschrieben, besteht bei NG und vor allem bei FG in der Zeit bis zum ersten Lebensmonat und auch noch danach ein absoluter Mangel an Ak. Niedrige Titer der Ak aus der 7S und 19S-Klasse werden für eine erhöhte Anfälligkeit für virale und bakterielle Infektionen bei kleinen Kindern verantwortlich gemacht.

Bei Säuglingen unter vier Wochen konnte in keiner Untersuchung eine signifikante prophylaktische Wirkung des Ig in einer Dosierung von 1 ml/kg dreiwöchentlich bis 1,5 ml/kg monatlich nachgewiesen werden. Eine Senkung der Letalität bei mit Standard-Ig behandelten FG war statistisch nicht verwertbar (der Autor leitet aber eine gewisse Berechtigung zur einmaligen Verabreichung von 3 ml/kg Ig in der ersten Woche bei FG ab).

Säuglinge über vier Wochen zeigten nach Prophylaxe mit Standard-Ig eine geringere Inzidenz leichter Infektionen bei einem Beobachtungszeitraum von acht Monaten. Autoren, die keine Ig-Wirkung bei FG feststellen konnten, beziehen ihre Beobachtungen auf die sechste Lebenswoche bzw. die

ersten zwei bis vier Lebensmonate. Übereinstimmend wird eine mangelnde Wirkung des Iq bei E. coli-Infektionen angegeben.

Zusammenfassend kann die prophylaktische Standard-Iq-Gabe bei NG und FG nach Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen nicht generell empfohlen werden. Erfolge mit statistischer Signifikanz zeigten sich lediglich bei leichten Infektionen.

Intravenös (siehe 3.3.5.1.2.)

Pepsin-behandeltes Iq

Pepsin-behandeltes Iq kann in einer Dosierung von 0,5 bis 1 ml/kg bei der Therapie bakterieller und viraler Infektionen von Säuglingen die konventionelle Therapie wirkungsvoll unterstützen. Retrospektive Beobachtungen sprechen für eine Wirkung des Iq bei plurifokaler Pneumonie, Enzephalitis und Masernpneumonie (Senkung der Letalität $p < 0,05$). Bei Sepsis ist die Wirksamkeit umstritten. Diarrhoe und unifokale Pneumonie erwiesen sich als therapieresistent. Randomisierte, kontrollierte Studien zu diesem Thema fehlen.

Bei pH 4 behandeltes Iq

Eine kontrollierte und randomisierte Untersuchung an NG und FG mit neonataler Sepsis (E. coli, Klebsiella, Streptokokken, Staphylokokken u.a.) ergibt keine signifikanten Ergebnisse in bezug auf die Gesamtleblichkeit. Bei FG mit Sepsis ließ sich eine deutliche Senkung der Letalität von 44 % (4/9) auf 8 % (1/13) beobachten ($p < 0,05$).

PEG-behandeltes Iq

Kinder mit Ak-Hangel und unbeherrschbaren Infektionen (Otitis, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege) können unter Substitution mit PEG-behandeltem Iq ohne Antibiotika therapiert werden. Aussagekräftige Untersuchungen zur Behandlung von NG mit PEG-behandeltem Iq stehen aus.

Zusammenfassung

Infektionsprophylaxe bei FG und NG mit Standard-Ig kann als routinemäßige Maßnahme mit Rücksicht auf die Nebenwirkungen des Ig bei ungesicherter Wirkung nicht empfohlen werden. Bei verschiedenen Säuglingsinfektionen (plurifokale Pneumonie, Enzephalitis, Masernpneumonie) ist eine Senkung der Letalität nach i.v. Ig-Gabe (0,5 bis 1 ml/kg) möglich. Die Behandlung der Sepsis ist umstritten, bei FG können Erfolge erwartet werden.

Bei schweren Infektionen und Sepsen bei NG, insbesondere bei FG, kann ein therapeutischer Versuch mit i.v. applizierbarem Ig unternommen werden, wenn mit der üblichen Therapie keine ausreichenden Erfolge erzielt werden können.

Die Wirkung von hochdosiertem, prophylaktisch verabreichtem Ig bei FG mit niedrigem Geburtsgewicht sollte in einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht werden.

Tab. LXXXI: Vergleich der prophylaktischen und therapeutischen Wirkung und Dosierung verschiedener Ig-Präparationen bei FG- und NG-Infektionen

Präparation	Wirknachweis	signifikant	Dosierung	aus Tabelle
<u>i.m.-Prophylaxe</u>				
Standard-Ig	+ Leichte Infekte	(+) [~]	1-1,5 ml/kg/ 3-4 Wochen	7
<u>i.v.-Therapie</u>				
Pepsin	+	(+) [®]	25-50 mg/kg	57
pH 4	+ FG-Sepsis	+	?	-
PEG	(+)	-	?	-

[~]: zwei Studien signifikant; zwei Studien nicht signifikant

[®]: retrospektive, kontrollierte Studie; Letalitätssenkung $p < 0,05$

^{*}: randomisierte, kontrollierte Studie; Letalitätssenkung bei FG-Sepsis $p < 0,05$

4.6. Symptomatischer Antikörpermangel (siehe Tab. LXXXII)

Die verschiedenen Formen des sekundären Ak-Mangels werden in Kapitel 3.2.5.1.3. ausführlich beschrieben.

4.6.1. Konsumierende Leiden, Strahlen- und Zytostatikatherapie

β -Pro-behandeltes Ig

Bei aggressiver Chemotherapie kann durch hochdosierte Gabe von INTRAGLOBIN (5 x 10 g) ein günstiger Effekt auf Infektionsinzidenz, Temperaturverlauf und Mortalität infolge von Infektionen erzielt werden. Die Beobachtungen beziehen sich auf kleine Fallzahlen und haben keine statistische Relevanz.

Erfolge der Behandlung mit β -Pro-behandeltem Ig wurden auch bei geringerer Dosierung (1 bis 4 x 5 g) bei eitriger Bronchitis, Bronchopneumonie, myeloischer Insuffizienz und Pyodermien infolge zytostatischer Behandlung beobachtet, wiederum an Einzelfällen.

Elektronenmikroskopische und klinische Untersuchungen an zytostatisch und/oder mit Strahlen behandelten Patienten mit Zoster und Herpes simplex sprechen für eine gute Wirksamkeit von INTRAGLOBIN (10 g) bei dieser Indikation. Beschrieben wird ein günstiger Effekt der Ig-Therapie auf Neuralgie, Entzündungsdauer, Auftreten von Superinfektionen und Komplikationen. Eine statistische Auswertung ist nicht möglich. Im Vergleich zum Standard-Ig scheinen die Erfolge mit i.v.-Ig besser zu sein.

Zusammenfassung

Zusammenfassend läßt sich aus den Untersuchungen keine Berechtigung für routinemäßige Ig-Gabe bei immunsuppressiv therapierten Patienten ableiten.

Zur Bekämpfung bakterieller oder viraler Infektionen, insbesondere des Zoster und des Herpes simplex, hat sich hochdosierte Gabe von INTRAGLOBIN (ein- oder mehrmals 5 bis 10 g) als wirksam erwiesen, wenn auch nicht mit statistischer Relevanz.

4.6.2. Erkrankungen des hämopoetischen und lymphatischen Systems

Standard-Ig i.v.

Mit i.v. verabreichtem Standard-Ig in einer Dosierung von $10 \text{ ml/m}^2/\text{Tag}$ konnte in einer randomisierten, kontrollierten Studie kein therapeutischer Erfolg bei der Bekämpfung von Infektionen auf der Grundlage von akuten Leukämien erzielt werden.

Pepsin-behandeltes Ig

Infektionen, die sich auf der Grundlage einer behandelten Leukämie entwickelt haben und auf Antibiotika nicht ansprechen, können in etwa 50 % der Fälle mit 50 ml GAMMAVENIN beherrscht werden. Erfolge wurden bei Pneumonie, Abszeß, Stomatitis, Sepsis, Serumhepatitis und Pharyngitis beobachtet. Mit einer höheren Dosis von 2 ml/kg (bei 70 kg Körpergewicht 140 ml) betrug die Erfolgsquote der Ig-Behandlung bei antibiotikaresistenten Infektionen 77 %. Im Vergleich zu einem sulfonierten Ig schnitt das Pepsin-behandelte Ig bei der Therapie von Infektionen bei bestehender Leukämie oder Lymphom schlechter ab (Dosierung unbekannt). Statistisch signifikante Aussagen bei großen Patientenkollektiven fehlen.

Plasmin-behandeltes Ig

Durch die Verabreichung von Plasmin-behandeltem Ig bei Patienten mit Erkrankungen des hämopoetischen Systems und Infektionen lassen sich angeblich gute Therapieerfolge erzielen. Klare Aussagen über die Ig-Wirkung sind aus der vorliegenden Literatur nicht ableitbar.

Bei pH 4 behandeltes Ig

Bei Patienten mit lymphoproliferativen Systemerkrankungen konnten durch Gabe von 1 bis 4 x 6 g SANDOGLOBULIN drei Fünftel der bestehenden Infektionen gebessert und das Auftreten neuer Infektionen verhindert werden. Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie zeigte sich bei 70 Patienten mit sekundärem Ak-Mangel bei multiplem Myelom, H. WALDENSTRÖM und chronisch lymphatischer Leukämie eine sehr gute Wirkung von 12 g SANDOGLOBULIN (18 bis 26-tägig) auf bestehende chronische Bronchitiden.

β -Pro-behandeltes Ig

Eine mögliche Wirkung des β -Pro-behandelten Ig bei akuter lymphatischer Leukämie mit aggressiver Polychemotherapie und Infektionen konnte statistisch nicht abgesichert werden. Bei Patienten mit Bronchialkarzinom und aggressiver Chemotherapie ließ sich ein günstiger Effekt auf die Infektionsinzidenz nachweisen. Nach Gabe von 2 x 5 g INTRAGLOBIN ist eine Steigerung der Phagozytoseleistung möglich.

Sulfoniertes Ig

Sulfoniertes Ig erwies sich bei Patienten mit Leukämie oder malignem Lymphom und Infektionen als geringfügig besser als Pepsin-behandeltes Ig. Bei nicht angegebener Dosierung trat eine Besserung der Symptomatik bei fünf Dreizehntel der Patienten auf.

Zusammenfassung

Die Wirkung von i.v. applizierbarem Ig bei Infektionen auf der Grundlage von Erkrankungen des hämopoetischen oder lymphatischen Systems ist statistisch nicht erwiesen (außer Behandlung von Bronchitiden mit SANDOGLOBULIN).

Mit hohen Dosen (140 bis 240 ml = 7 bis 12 g) von Pepsin-, bei pH 4 oder β -Pro-behandeltem Ig können infektiöse Komplikationen, insbesondere chronische Bronchitis, die auf Antibiotika nicht ansprechen, möglicherweise effektiv behandelt werden. Verwertbare Beobachtungen über andere Ig-Präparationen liegen nicht vor.

4.6.3. Post-OP

Das Verhalten der Serum-Ig-Spiegel nach Operationen und die Abhängigkeit von der OP-Art werden unter 3.2.5.1.3. besprochen.

Intramuskulär (siehe Tab. IX)

Zwei Untersuchungen zur Wirkung von Standard-Ig bei Post-OP-Infektionen ergaben bei doppelblinder, kontrollierter und randomisierter Durchführung widersprüchliche Aussagen.

Einerseits wurde bei 357 älteren Patienten keine Beeinflussung der Inzidenz von Wundheilungsstörungen durch IgG-, IgA- oder IgM-Konzentrate beobachtet. Andererseits ergab sich bei 104 Kindern eine signifikante Senkung der Inzidenz postoperativer fieberhafter Infekte durch Ig-Prophylaxe. Die Dosierung bei der zweiten Untersuchung war um den Faktor 2 höher als bei der ersten.

Intravenös

Pepsin-behandeltes Ig (siehe Tab. LXI)

In einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie konnte bei Patienten nach Rektumexstirpation mit $1 \times 5 \text{ g} + 2 \times 2,5 \text{ g}$ GAMMAVENIN die Wundheilung gebessert und die Liegezeit verkürzt werden. Infektionsinzidenz und laborchemische Parameter blieben unverändert. Nach weiteren nicht kontrollierten Beobachtungen wurden Erfolge bei chirurgischen Infektionen mit einer Dosierung von $2,5 \text{ g}$ oder mehr in über 50 % der Fälle erzielt. Bei Peritonitis und Sepsis konnte eine deutliche Senkung der Letalität nach Verabreichung von $2,5$ bis 15 g GAMMAVENIN erreicht werden.

β -Pro-behandeltes Ig

In einer prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studie wurden Patientengruppen mit $2,5 \text{ g}$, $2 \times 10 \text{ g}$ oder ohne INTRACLOGIN verglichen. Die Serum-IgG-Spiegel waren nach Gabe von Ig abhängig von der Dosierung signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. Die Temperaturverläufe der Patienten mit 20 g Ig waren signifikant besser als bei den anderen. Signifikante Ergebnisse ergaben sich für die hochdosiert therapierte Patientengruppe für die Inzidenz und Dauer von Infektionen bei leichterem Infektionsrisiko (abhängig von der OP-Art). Patienten mit schwerem Infektionsrisiko hatten nach Gabe von 20 g Ig die gleiche Infektionsinzidenz und eine geringere Infektionsdauer (nicht signifikant) als die Kontrollgruppe.

Zusammenfassung

Mit hohen Ig-Dosen (2 x 10 g INTRAGLOBIN) können die nach Operationen erniedrigten IgG-Serumspiegel normalisiert werden (ob diese Aussage auch auf GAMMAVENIN übertragen werden kann, ist fraglich, da der Metabolismus der beiden Präparationen unterschiedlich ist, siehe 4.2.). Diese Beobachtung ist deshalb wichtig, weil ein Zusammenhang zwischen erniedrigten Serum-IgG- und IgM-Spiegeln und gestörtem Heilverlauf bekannt ist (103). Nicht kontrollierten Veröffentlichungen zufolge kann eine Wirkung auf Post-OP-Infektionen auch bei geringeren Dosen eintreten. Eine statistische Absicherung dieser Aussagen war nicht möglich. Ein deutlicher Einfluß von hochdosiertem Ig auf Post-OP-Infektionsinzidenz und -dauer war nur bei OP-Arten mit geringerem Infektionsrisiko festzustellen. Bei OP-Arten mit schwererem Infektionsrisiko war die Infektionsinzidenz und -dauer bei der Ig-Gruppe nicht signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe. Die Temperaturverläufe waren nach Gabe von 20 g Ig signifikant besser als ohne Ig. Diese Beobachtungen machen deutlich, daß ein hoher meßbarer IgG-Serumspiegel nicht notwendigerweise mit der klinischen Beobachtung korrelieren muß.

Eine generelle Empfehlung zur Ig-Gabe bei OP mit hohem Infektionsrisiko läßt sich aus den vorliegenden Untersuchungen nicht ableiten. Da bei der Therapie von Sepsis und Peritonitis gute Erfolge beschrieben wurden, kann ein Versuch mit hohen Dosen Ig bei diesen Indikationen von Vorteil sein. Ob eine allgemeine Ig-Prophylaxe bei OP mit niedrigem Infektionsrisiko, bei der sich signifikante Ergebnisse gezeigt haben, angebracht ist, muß im Einzelfall entschieden werden, kann aber nicht allgemein empfohlen werden.

Versuche mit nicht chemisch modifiziertem oder enzymatisch gespaltenem Ig (z.B. mit SANDOGLOBULIN) stehen noch aus. Interessant wären auch Studien mit i.v. IgM-Konzentraten, mit deren Hilfe der nach OP deutlich erniedrigte Serum-IgM-Spiegel angehoben werden könnte. Allerdings müßten diese Präparationen wegen der kurzen HWZ von ca. einem Tag (3.4.1.3.1.) häufig verabreicht werden.

4.6.4. Verbrennungen

Intramuskulär (siehe Tab. X)

Standard-Ig kann die Mortalität bei Brandverletzten in einer Dosierung von 3 x 1 ml/kg von 40 % auf 20 % senken. Mit geringeren Dosen von 0,4 ml/kg jeden dritten Tag konnte kein Erfolg beobachtet werden.

Intravenös

Da bei Verbrennungen ein plötzliches Absinken der Serum-Ig-Spiegel (3.2.5.1.3.) und gleichzeitig die Möglichkeit einer bakteriellen Kontamination der Wunde besteht, scheint die i.v. Ig-Gabe sinnvoller zu sein als die i.m. Verabreichung, bei der effektive Serumspiegel erst nach einigen Tagen erreicht werden. Studien zur i.v. Ig-Wirkung bei Brandverletzten liegen nicht vor.

Zusammenfassung

Bei großflächigen Verbrennungen ist eine i.v. Substitution durch Ig-Präparationen angezeigt, da eine deutliche Verminderung der Serum-Ig-Spiegel besteht. Der Wirknachweis wurde bisher nur für Standard-Ig in einer Dosierung von 3 x 1 ml/kg erbracht.

Tab. LXXXII: Vergleich der Wirkung und Dosierung verschiedener Ig-Präparationen bei Infektionen infolge sekundärer Ak-Mangelzustände

Präparation	Indikation	Wirknachweis	signifikant	Dosierung	aus Tabelle
Standard-Ig i.v.	akute Leukämie	-		10 ml/m ² /d	-
β-Pro	Zytost./Strahlen	+ v.a. Herpes	-	1-5 x 5-10 g	-
Pepsin	Leukämie+Behandlung	+ in 50-77 %	-	2,5 g; 100 mg/kg	-
Plasmin	Leukämie+Behandlung	?	-	?	-
pH 4	Myelom, M. WALDEN-STRÖM, Leukämie	+ chron. Bronch.	+	12 g/18-26 d	59
β-Pro	ALL	?	-	?	-
Sulfoniert	Leukämie, Lymphom	(+)	-	?	-
Standard-Ig i.m.	OP	+ Infekt. inzid.	+	0,6 ml/kg [⊙]	9
Pepsin	OP	+ Infekt., Let.	* +	2,5-15 g	61
β-Pro	OP:gesamt	+ Temperatur	+	2 x 10 g	-
	Risiko gering	+ Infekt. inz., -dauer	+		
	Risiko groß	+ -dauer	-		
Standard-Ig i.m.	Verbrennung	+	+	3 x 1 ml/kg	10
Standard-Ig i.m.	Sport	+	(+)	2 - 10 ml	-

* : Wundheilung, Liegezeit signifikant; Infektionsinzidenz nicht signifikant

⊙ : Wirknachweis bei 0,6 ml/kg; bei halber Dosis kein Effekt

4.6.5. Hochleistungssport

Intramuskulär (siehe 3.2.5.1.3.)

Bei Sportlern wird für Phasen extremer körperlicher Beanspruchung eine Prophylaxe mit Standard-Ig in einer Dosierung von 5 ml (bis 55 kg) bis 10 ml (über 55 kg) einmalig zwei bis drei Wochen vor dem Wettkampf oder zweimalig acht Wochen vor dem Wettkampf mit Auffrischung nach drei bis fünf Wochen empfohlen. An kleinen Probandengruppen konnte eine Verringerung der unter Belastung stark erhöhten Infektionsinzidenz beobachtet werden.

Die prophylaktische Verabreichung von Standard-Ig in der angegebenen Dosierung kann bei Hochleistungssportlern, die unter Extrembelastung wiederholt Infekte bekommen haben, versucht werden. Eine allgemeine Ig-Prophylaxe vor Wettkämpfen kann nicht empfohlen werden.

4.7. Prophylaxe und Therapie bakterieller und viraler Infekte ohne nachgewiesenen Antikörpermangel (Tab. LXXXIII)

Wie im Kapitel 3.2.5.2. schon erläutert wurde, handelt es sich bei den hier untersuchten Patienten nicht ausschließlich um solche mit normgerechten Ig-Spiegeln, sondern auch um Probanden, deren IgG-, IgA- und IgM-Spiegel nicht untersucht und veröffentlicht wurden. Patienten mit normalen Ig-Spiegeln können bei Vorliegen einer schweren Infektion oder Sepsis einen Mangel an spezifischen Ak gegen das Infektionserregende Ag haben, der sich im allgemeinen Labor-Immunstatus nicht widerspiegelt und dennoch durch Ig-Gabe therapiert werden kann. Darüberhinaus können chronische Infekte bei normalem Ig-Status durch zirkulierende Immunkomplexe unterhalten werden (siehe 3.3.5.3.1.). Tests auf solche Immunkomplexe werden in den wenigsten Fällen durchgeführt. Auch bei diesen Patienten kann eine Wirkung von Ig bei scheinbar normalen immunologischen Verhältnissen eintreten.

4.7.1. Verschiedene bakterielle Infektionen

Intramuskulär (siehe 3.2.5.2.1.)

Standard-Ig kann bei therapieresistenter, chronischer Osteomyelitis in einer Dosierung von 0,2 ml/kg/Woche den Heilvorgang unterstützen; vor allem, wenn gleichzeitig Antibiotika verabreicht werden, gegen die die Erreger sensibel sind. Große Knochensequester behindern die Heilung auch unter Ig-Therapie. Statistische Aussagen fehlen.

Bei der Therapie verschiedener antibiotikaresistenter bakterieller Infekte mit 10 bis 20 ml Ig (bis zu dreimal) in Kombination mit Antibiotika konnte in einigen Fällen ein Heilerfolg erzielt werden, nämlich bei Sepsis, Staphylokokkenenteritis, septischer Thrombophlebitis, Wundinfektionen, Staphylokokkenbakteriämie, Staphylokokkenendocarditis, Infektion bei Agranulozytose, Staphylokokkenpneumonie und Pneumokokkenmeningitis. Eine statistische Auswertung war nicht möglich (siehe Tab. XI).

Bei chronischen Harnwegsinfekten, die behandlungsresistent waren, konnte mit 10 ml-5 ml-5 ml (bei Kindern weniger) Standard-Ig ein guter Erfolg erzielt werden (Tab. XII). Eine Kontrollgruppe war nicht mitgeführt worden.

Intravenös

Pepsin-behandeltes Ig (siehe Tab. IXII)

Durch GAMMAVENIN in einer Dosierung von 50 ml (ein- oder mehrmalig) kann nach verschiedenen Einzelfallberichten in Kombination mit allein unwirksamen Antibiotika bei verschiedenen bakteriellen Infektionen ein Heilerfolg erzielt werden. Das Ig-Präparat wird häufig bei antibiotikaresistenten chronischen Infektionen als ultima ratio gegeben, ohne daß eine Untersuchung des Immunstatus erfolgt. Die beobachtete Senkung der Temperatur, Leukozytenzahl und BSG kann durch das Vorliegen eines konsumptiven, spezifischen AK-Mangels bei längerdauernden Infektionen erklärt werden, der durch das Ig behoben wird. Eine Änderung des Resistenzverhaltens von Bakterien gegen Antibiotika nach i.v.-Ig-Gabe wurde beobachtet. Statistisch auswertbare Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Plasmin-behandeltes Ig

In einer Cross-Over-Studie an 16 Patienten mit verschiedenen fieberhaften Infekten wurde eine signifikante Wirkung von Plasmin-behandeltem Ig (10 g) + Antibiotika gegenüber der Monotherapie mit Antibiotika auf die Entfieberungszeit festgestellt. Die Art der Infektionen ist nicht angegeben.

Zusammenfassung

Standard-Ig erweist sich in einer Dosierung von 10 bis 20 ml in Kombination mit Antibiotika als wirksam bei therapieresistenten bakteriellen Infektionen wie Osteomyelitis, chronischen Harnwegsinfekten und anderen. Statistische Aussagen können nicht gemacht werden.

Pepsin-behandeltes Ig zeigt ebenfalls eine statistisch nicht gesicherte Wirkung auf Infektionszeichen, wenn es - meist als ultima ratio - bei chronischen Infektionen zusammen mit Antibiotika verabreicht wird. Für hochdosiertes Plasmin-behandeltes Ig konnte ein signifikanter Wirknachweis bei kleiner Patientenzahl erbracht werden.

Obwohl keine Bestimmungen der Serum-Ig-Spiegel durchgeführt wurden, kann beim Vorliegen chronischer bakterieller Infektionen ein konsumptiver spezifischer Ak-Mangel angenommen werden. Spricht eine chronische Infektion, z.B. Osteomyelitis oder ein Harnwegsinfekt, auf Antibiotikatherapie nicht an, ist ein Behandlungsversuch mit 10 bis 20 ml Standard-Ig (möglicherweise mehrmals) angezeigt.

Hochdosierte i.v. Ig-Gabe (bis 10 g) hat eine gute bis signifikante Wirkung auf Entfieberung und Abfallen der Leukozytenzahlen, wenn gleichzeitig Antibiotika verabreicht werden. Eine Änderung des Resistenzverhaltens von Bakterien nach Ig-Gabe, wie sie vom in vitro-Versuch bekannt ist, wurde auch beim Menschen beobachtet.

Bei chronischen, länger anhaltenden therapieresistenten Infektionen kann für die ärztliche Praxis die Gabe von Standard-Ig (10 bis 20 ml ein- oder mehrmalig) in Kombination mit Antibiotika empfohlen werden. Bei Unverträglichkeit der

Tab. LXXXIII: Vergleich der therapeutischen Wirkung und Dosierung verschiedener Ig-Präparationen in Kombination mit Antibiotika bei bakteriellen Infektionen ohne nachgewiesenen Ak-Mangel

Präparation	Indikation	Wirknachweis	signifikant	Dosierung	aus Tabelle
Standard-Ig i.m.	Osteomyelitis versch. Inf. chron. HWI	+	-	0,2 ml/kg 10-20 ml 10-5-5 ml	- 11 12
	versch. Infekt., Osteom., urolog.	+	-	1-3 x 2,5 g	62
	versch. Infekt.	+	+	10 g	-
Pepsin					
Plasmin					

i.m. Iq-Therapie oder in der Klinik kann auch i.v. Iq in einer Dosierung bis zu 10 g gegeben werden. Schwere Infektionen, die auf Antibiotika nicht ansprechen und eine sofortige Therapie erfordern, können ebenfalls mit i.v. Iq behandelt werden.

4.7.2. Infekte des Respirationstraktes (Tab. LXXXIV)

Intramuskulär (siehe Tab. XIII)

In einer Feldstudie an insgesamt 502 Patienten mit chronisch rezidivierenden Atemwegserkrankungen konnte mit Standard-Iq in einer Dosierung von 10 ml-5 ml-5 ml in 68,52 % Rezidivfreiheit, in 21,11 % Besserung und in 10,35 % kein Effekt erzielt werden. Bei Kindern (halbe Dosis) war der Erfolg schlechter. Eine kontrollierte Beobachtung war nicht möglich.

Intravenös

Pepsin-behandeltes Iq (siehe Tab. LXIV)

Die Wirkung von GAMHAVENIN bei Pneumonie wurde in verschiedenen Untersuchungen unterschiedlich gewertet. Infektionen mit Pneumokokken, Haemophilus Influenzae, Mykoplasmen, Chlamydia ornithosis und Aspirationspneumonie sprachen in einer randomisierten, kontrollierten Studie nicht auf 3 x 3 ml/kg Iq an. Der Autor erklärt die mangelnde Wirkung der Therapie durch die relativ später Verabreichung des Präparates (im Durchschnitt sechs Tage nach Erkrankungsbeginn), bei der auch im Tierversuch gegenüber frühzeitiger Gabe (weniger als 24 Stunden nach Infektion) schlechtere Erfolge beobachtet wurden.

Bei Kindern mit Masern und Pneumonie konnte mit 5 x 1 ml/kg GAMHAVENIN ein signifikanter Erfolg auf Entfieberungszeit, Zeit bis zur Besserung der Symptome und Komplikationsinzidenz erzielt werden. Die Wirkung des Iq in Kombination mit Antibiotika muß im Zusammenhang mit der durch Masern induzierten Anergie und der daraus resultierenden Abwehrschwäche

gegen Superinfektionen gesehen werden.

Patienten mit Bronchopneumonie reagierten auf 3 x 50 ml Ig mit einer Verkürzung der Entfieberungszeit und Senkung der BSG und Leukozytenzahlen (kleine Fallzahl).

β -Pro-behandeltes Ig

Nach verschiedenen Einzelfallberichten können mit INTRAGLOBIN therapeutische Erfolge bei rezidivierenden Infekten der oberen Luftwege, bei asthmoider Bronchitis und bei antibiotikaresistenten Pneumonien erzielt werden.

Zusammenfassung

Chronisch rezidivierende Atemwegserkrankungen können mit Standard-Ig in einer Dosierung von 10 ml-5 ml-5 ml (Kinder 5 ml-2 ml-2 ml) mit gutem Erfolg behandelt werden. Kinder sprechen weniger gut auf die Therapie an. Eine Behandlung mit i.v. Ig (z.B. INTRAGLOBIN), die ebenfalls wirksam sein kann, wird in der Praxis nicht nötig sein.

Pneumonien verschiedener Genese sprechen auf hochdosierte i.v. Ig-Verabreichung (GAMMAVENIN) nicht sicher an, wenn diese relativ spät (sechs Tage) nach Erkrankungsbeginn erfolgt. Ob eine frühere Ig-Gabe sinnvoll ist, ist unklar.

Bei Masern und Pneumonie wurden mit 5 x 1 ml/kg GAMMAVENIN bei Kindern signifikante Erfolge erzielt, die möglicherweise mit der maserninduzierten Anergie im Zusammenhang stehen. Die Gabe von i.v. Ig bei dieser Indikation kann in der angegebenen Dosierung empfohlen werden.

Tab. LXXXIV: Vergleich der Wirkung und Dosierung verschiedener Ig-Präparationen bei Infektionen der Luftwege ohne nachgewiesenen Ak-Mangel

Präparation	Indikation	Wirknachweis	signifikant	Dosierung	aus Tabelle
Standard-Ig i.m.	chron. rezidiv. Erkrankungen der Atemwege	+ in 90 %	-	Erw. 10-5-5 ml K. 5-2-2 ml	13
Pepsin	versch. Pneumonien	-	-	3 x 150 mg	64
β-Pro	Masern+Pneumonie	+	+	5 x 50 mg	-
	verschieden	+	-	verschieden	-

4.7.3. Sepsis (siehe 3.3.5.2.1.)

Pepsin-behandeltes Ig

In Einzelfallberichten wird eine Wirkung von GAMHAVENIN bei gynäkologischen und urologischen septischen Komplikationen beschrieben. Eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie konnte diese Erfolge bei einer Dosierung von 3 x 3 ml/kg nicht bestätigen.

Bei pH 4 behandeltes Ig

Beim Vorliegen eines spezifischen Ak-Mangels, wie er bei Sepsis beobachtet werden kann, ist von der Ig-Therapie mit einem Präparat, das hohe Ak-Titer gegen den infizierenden Erreger hat, ein Erfolg zu erwarten. Beobachtungen an einem größeren Patientenkollektiv sind nicht veröffentlicht.

β -Pro-behandeltes Ig

Obwohl eine Steigerung des Phagozytoseindex nach INTRAGLOBIN-Verabreichung beobachtet werden konnte, sprechen bisher veröffentlichte Berichte nicht für eine Wirkung des Präparates bei Sepsis.

Zusammenfassung

Nach bisher veröffentlichten Untersuchungsergebnissen ist von der Ig-Therapie bei Sepsis ohne zugrundeliegenden Ak-Mangel keine signifikante Wirkung zu erwarten. Theoretisch wäre eine genaue Austestung der spezifischen Ak-Titer gegen den infizierenden Erreger beim Patienten und beim verabreichten Präparat nötig.

4.7.4. Peritonitis (siehe 3.3.5.2.2.)

Pepsin-behandeltes Ig

GAMHAVENIN hat in einer Dosierung von 1 bis 2 x 1 ml/kg + Antibiotika bei Kindern mit Peritonitis in 50 % der Fälle eine therapeutische Wirkung, die sich in raschem Fieber- und Leukozytenabfall sowie im Verschwinden der toxischen Symptomatik äußert. Außer Beobachtungen an kleinen Patientenzahlen liegen keine Veröffentlichungen vor.

Plasmin-behandeltes Ig

In einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie erwies sich VENOGLOBULINE (3 x 5 g bis 2 x 9 g) bei Patienten mit schwerer Peritonitis als wirksam. Gute Ergebnisse, die allerdings nicht genauer definiert werden, zeigten sich in 79 % der Patienten aus der Ig-Gruppe und in 21 % der Patienten aus der Kontrollgruppe ($p < 0,05$).

Bei pH 4 behandeltes Ig

Beobachtungen, die einen guten Therapieerfolg von Antibiotika + Ig (12 g) bei schwerer Peritonitis beschreiben, erlauben noch keine endgültige Beurteilung.

Zusammenfassung

I.v. Ig-Applikation bei Peritonitis scheint in Kombination mit Antibiotika therapeutisch wirksam zu sein. Zur endgültigen Beurteilung fehlen randomisierte, kontrollierte Studien mit genauer Beschreibung der untersuchten Parameter.

4.7.5. Infektionen des ZNS (Tab. LXXXV)

Obwohl die Blut-Hirn-Schranke bei Erkrankungen der Hirnhäute gestört ist und ein vermehrter Übertritt von Ig vom Serum in den Liquorraum beobachtet werden kann, ist ein wirksamer Liquor-Ig-Spiegel am besten durch i.th. Applikation zu erreichen. Üblicherweise wird Ig sowohl i.v. als auch i. th. verabreicht.

Pepsin-behandeltes Ig (siehe Tab. LXVII)

Bei viraler und bakterieller Meningitis konnten mit GAMMA-VENIN (1 bis 3 ml/kg; 4 bis 5 g i.v. + 125 bis 500 mg i.th.) mit Antibiotika gute Erfolge erzielt werden. Eine statistisch signifikante Wirkung zeigte sich bei eitriger Meningitis, Hirnabszeß, viraler Meningitis und parainfektiosen ZNS-Affektionen. Im einzelnen wurde ein rascher Abfall der Liquorzellzahl und Temperatur sowie eine Verringerung der Letalität und Defektheilungsquote festgestellt.

Plasmin-behandeltes Ig

Die Angaben über die Wirkung von Plasmin-behandeltem Ig bei ZNS-Affektionen lassen keine Schlußfolgerungen zu.

Tab. LXXXV: Vergleich der Wirkung und Dosierung verschiedener Ig-Präparationen bei bakteriellen und viralen ZNS-Affektionen

Präparation	Wirknachweis	signifikant	Dosierung i.v.	i.th.	aus Tabelle
Pepsin	+	+ ¹⁾	50-150 mg/kg	125-500 mg	67
B-Pro	+	+ ²⁾	2- 10 g	4x500 mg	68

1): bei eitriger Meningitis, Hirnabszeß, viraler Meningitis, parainfektösen ZNS-Affektionen

2): bei bakteriellen und viralen ZNS-Affektionen

β -Pro-behandeltes Ig (siehe Abb. 15 bis 19, Tab. LXVIII)

In einer prospektiv geplanten, randomisierten und kontrollierten Untersuchung erwies sich INTRAGLOBIN in einer Dosierung von 2×10 g i.v. + 4×500 mg i.th. bei Patienten mit bakteriellen und viralen ZNS-Infektionen als gut wirksam. Die Risikofaktoren der Patienten sind im einzelnen nicht angegeben.

Die Auswertung der Parameter Rückgang der Liquorzellzahl, Temperaturrückgang, Eiweißnormalisierung im Liquor, EEG-Normalisierung zeigte ausnahmslos statistisch signifikante Ergebnisse für die Ig-Gruppe. Die Normalisierung der Vigilanzstörungen, der Lähmungen und der neurologisch-psychologischen Störungen zeigte weniger deutliche Ergebnisse. Drei Exitus in der Kontrollgruppe mußten hingenommen werden. Frühere Untersuchungen, nach denen die i.th. Ig-Therapie bei bakteriellen Meningitiden besser wirksam war als bei viralen, konnten nicht bestätigt werden.

Zusammenfassung

Die Verabreichung von INTRAGLOBIN in einer Dosierung von 2×10 g i.v. + 4×500 mg i. th. erweist sich in Kombination mit Antibiotika als hochsignifikant wirksam bei bakteriellen und viralen ZNS-Affektionen. Da auch eine gute Verträglichkeit beobachtet wird, muß diese Therapieform mit Rücksicht auf die hohe Letalität und Defektheilungsquote bei ZNS-Infektionen dringend empfohlen werden.

4.7.6. Cytomegalieinfektion (siehe 3.4.1.2.)

Die prophylaktische Anwendung von Cytomegalie-Hyper-Ig bei transplantierten Patienten wird zur Zeit klinisch erprobt. Erste Resultate sind ermutigend.

Empfehlung: 0,2 g/kg i.v. prophylaktisch 25, 50 und 75 Tage post-Op.

4.7.7. Fröhsummer-Meningoenzephalitis (FSME) (siehe 3.4.1.2.)

FSME-Hyper-Ig schützt bei frühzeitiger Verabreichung wahrscheinlich vor Infektion nach Zeckenbiß. Zur endgültigen Beurteilung liegt noch zu wenig Untersuchungsmaterial vor.

Empfehlung: Hyper-Ig: -48 h nach Biß: 0,1 ml/kg
48-96 h nach Biß: 0,2 ml/kg
später: kontraindiziert

4.7.8. Hepatitis (Tab. LXXXVI)

4.7.8.1. Hepatitis A

Intramuskulär (siehe 3.2.5.2.3.1., Tabl. XIV)

Zahlreichen Untersuchungen zufolge kann bei Hepatitis A-exponierten Personen mit Standard-Ig (0,02 bis 0,04 ml/kg) das Auftreten einer klinisch apparenten Infektion verhindert werden. Durch die Ausbildung einer inapparenten Infektion ist dennoch die Entwicklung einer bleibenden Immunität möglich.

Intravenös (siehe 3.3.5.2.6.)

Plasmin-behandeltes Ig

Plasmin-gespaltenes Ig ist ebenso wie Standard-Ig wirksam bei der Prävention der Hepatitis A. Beobachtungen, die eine bessere Wirkung des i.v. Ig im Vergleich zum i.m. Ig angeben, konnten statistisch nicht abgesichert werden. Die Therapie der Hepatitis mit Ig wird zwar als effektiv beschrieben, doch sind die Angaben sehr ungenau.

Zusammenfassung

Bei engem Kontakt mit Erkrankten, vor allem in Wohngemeinschaften wie Familien, Heimen, Kasernen sowie bei besonders gefährdeten Personen (Krankenhauspersonal auf Stationen mit Hepatitis A, Laborpersonal, das mit infektiösem Material arbeitet, Kleinkinder, Schwangere, Patienten mit Leberschaden oder konsumierenden Erkrankungen bei Kontakt mit Hepatitis A) kann die prophylaktische Verabreichung von 0,02 bis 0,04 ml/kg Standard-Ig empfohlen werden. Die Immunisierung sollte möglichst früh erfolgen. Nach gesicherter HAV-Inokulation (Trinkwasser, Lebensmittel) ist eine Standard-Ig-Gabe innerhalb von 24 Stunden sinnvoll.

Prophylaktische Ig-Verabreichung bei Reisen in südliche, subtropische oder tropische Länder mit schlechten hygienischen Verhältnissen (0,02 bis 0,12 ml/kg Standard-Ig, Wiederholung nach drei bis fünf Monaten) gilt als allgemein anerkannte Indikation.

4.7.8.2. Hepatitis B

Präexpositionell (siehe 3.2.5.2.3.2., Tab. XV)

Bei Patienten mit erhöhtem HB-Infektionsrisiko (Heim für geistig Behinderte, Dialysepatienten und -personal, Krankenhauspersonal) wurde in mehreren Untersuchungen die Wirkung von Standard-Ig im Vergleich zu HB-Hyperimmunglobulin getestet. Gegenüber nicht behandelten Kontrollgruppen kann mit beiden Ig-Präparaten regelmäßig eine deutliche Senkung der Infektionsinzidenz erreicht werden. Die Entwicklung eines persistierenden Ag-Träger-Status kann verhindert werden. Eine eindeutige Überlegenheit des HB-Hyper-Ig im Vergleich zum Standard-Ig konnten nicht bewiesen werden. Alle Untersuchungen zeigen aber eine etwas bessere Wirkung des Hyper-Ig, die jedoch nicht signifikant ist. Diese Ergebnisse lassen auf eine Abhängigkeit zwischen Wirkung und Anti-HB-Ak-Titer im Präparat schließen.

Zusammenfassung

Die präexpositionelle Verabreichung von Standard-Ig oder HB-Hyper-Ig an besonders gefährdete Personen ist effektiv. Hyper-Ig zeigt etwas bessere Ergebnisse als Standard-Ig, wobei bedacht werden muß, daß in neuerer Zeit mit zunehmendem HB-Durchseuchungsgrad in der Bevölkerung auch im Standard-Ig relativ hohe anti-HB-Ak-Titer zu finden sind. In Dialysestationen kann durch konsequente hygienische Maßnahmen eine Infektionsinzidenzsenkung erzielt werden, die den Ergebnissen der Ig-Prophylaxe vergleichbar ist.

Mit Rücksicht auf die begrenzte Verfügbarkeit des HB-Hyper-Ig und die mögliche Senkung der Infektionsinzidenz auf Dialysestationen durch hygienische Maßnahmen kann eine generelle Ig-Gabe an alle Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko (Krankenhauspersonal, Dialysepatienten und -personal) nicht empfohlen werden. Denkbar wäre eine Ig-Prophylaxe auf Stationen mit gehäuftem Auftreten von Hepatitis B. Da seit August 1982 Hepatitis B-Vakzine in der Bundesrepublik Deutschland kommerziell verfügbar ist, empfiehlt sich eine Vakzination aller gefährdeten Personen. Die Kosten für die Vakzination liegen bei ca. einem Viertel der Aufwendungen für passive Immunisierung.

Postexpositionell (siehe 3.2.5.2.3.2., Tab. XVI)

Bei Patienten mit akzidentellen Nadelstichverletzungen kann die HB-Infektionshäufigkeit durch Gabe von HB-Hyper-Ig innerhalb von 48 Stunden deutlich gesenkt werden im Vergleich zum Standard-Ig. Die Verabreichung von Hyper-Ig führt zu einer Verzögerung des Auftretens von Infektionen. Bei Behandlung mit Standard-Ig treten neben klinisch apparenten auch häufiger klinisch inapparente Infektionen auf, bei denen sich eine bleibende Immunität entwickelt.

HB-Hyper-Ig bei sexuellem Kontakt mit akut an Hepatitis B Erkrankten ist in seiner Wirkung dem Standard-Ig deutlich überlegen (kleine Fallzahl, nur fünf Monate Beobachtungszeit).

NG chronisch HBs-Ag-tragender Mütter können durch Hyper- oder Standard-Ig nicht vor Infektion geschützt werden, allerdings ist der Verlauf der Erkrankung nach Hyper-Ig-Gabe günstiger. Der Prozentsatz an Kindern, die einen chronischen HBs-Ag-Träger-Status entwickeln, läßt sich durch Verabreichung des Präparates innerhalb von 48 Stunden post partum signifikant senken.

Zusammenfassung

Postexpositionelle Verabreichung von HB-Hyper-Ig nach Nadelstichverletzung kann die Inzidenz klinisch apparenter und inapparenter Infektionen deutlich senken. Die Ergebnisse für Standard-Ig sind schlechter. Allerdings ist heute der durchschnittliche Anti-HBs-Ak-Gehalt im Standard-Ig höher als früher. Bei relativ kurzen Beobachtungszeiträumen von neun Monaten ist ein verspätetes, in der Studie nicht mehr registriertes Auftreten von Infektionen in der Hyper-Ig-Gruppe, wie es wiederholt beobachtet wurde, nicht auszuschließen.

Die Wirkung von Hyper-Ig bei Sexualpartnern von akut an Hepatitis B Erkrankten sollte in einer größeren Studie mit längerem Beobachtungszeitraum untersucht werden.

Bei HG chronisch HBs-Ag-tragender Mütter kann durch Verabreichung von HB-Hyper-Ig binnen 48 Stunden post partum die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines chronischen HBs-Ag-Träger-Status beim Kind herabgesetzt werden.

Empfehlungen zur Hepatitis B-Prophylaxe

Präexpositionell

Präexpositionelle Ig-Verabreichung ist auf Stationen mit gehäuftem Auftreten von Hepatitis B-Infektionen möglich. Zu empfehlen ist die i.m. Injektion von HB-Hyper-Ig oder von Standard-Ig mit einem mittleren Anti-HBs-Ak-Gehalt von 1:500.

Durch konsequente hygienische Maßnahmen kann eine Senkung der Infektionsinzidenz erreicht werden. Der aktiven Immunisierung mit Hepatitis B-Vakzine sollte gegenüber der passiven Immunisierung der Vorzug gegeben werden.

Postexpositionell

Nach gesicherter Inokulation von HBs-Ag-positivem Material bei HBs-Ag-negativen Personen kann die i.m. Verabreichung von 0,06 ml/kg HB-Hyper-Ig so frühzeitig wie möglich (innerhalb 48 Stunden) empfohlen werden. Ist kein Hyper-Ig verfügbar, kann alternativ Standard-Ig verwendet werden. Eine Wiederholung der Ig-Gabe nach vier Wochen ist angezeigt.

HG HBs-Ag-positiver Mütter sollten innerhalb von 48 Stunden post partum 0,05 ml/kg Hyper-Ig erhalten. Monatliche Wiederholungsinjektionen in einer Dosis von 0,16 ml/kg über

sechs Monate können möglicherweise sinnvoll sein.

Die Ig-Prophylaxe bei Sexualpartnern von akut an Hepatitis B Erkrankten bedarf noch weiterer Untersuchungen.

4.7.8.3. Posttransfusionshepatitis (siehe 3.2.5.2.3.3.,
Tab. XVII, 3.3.5.2.6., Tab. LXIX, LXX, LXXI)

Bei der Auswertung von Studien über die Posttransfusionshepatitis muß der Tatsache Rechnung getragen werden, daß 20 bis 30 % aller nach Transfusionen auftretenden Hepatitiden durch den Erreger der Hepatitis B hervorgerufen werden, also nicht zu der Gruppe der HANB-Hepatitis gezählt werden können. Die Ergebnisse von Untersuchungen über den Einfluß von Standard-Ig auf die Inzidenz von Posttransfusionshepatitiden sind uneinheitlich. Wiederholt wurde eine Verringerung von ikterischen Hepatitisverläufen bei gleicher Anzahl von anikterischen Erkrankungen nach Ig-Prophylaxe beschrieben. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer chronischen HANB-Hepatitis kann durch Ig deutlich verringert werden. Verschiedene Untersucher konnten keine Wirkung von Standard-Ig bei Posttransfusionshepatitiden nachweisen.

Bei cardiochirurgischen Patienten konnte eine statistisch signifikante Senkung klinisch inapparenter Hepatitis B-Infektionen nach Verabreichung von 20 g i.v. Ig (7S-IMMUN-GLOBULIN SCHURA) erreicht werden. Auch Reinfektionen mit Cytomegalievirus waren in der Ig-Gruppe signifikant seltener. Die Inzidenz von HANB-Hepatiden konnte durch die i.v. Ig-Prophylaxe nicht beeinflußt werden. Durch Zugabe von bei pH 4 behandeltem Ig (10 ml) zu Blutkonserven kann eine Senkung der Inzidenz ikterischer Hepatitiden sowie die Entwicklung leichterer Verlaufsformen erreicht werden.

Zusammenfassung

Bei Polytransfundenen kann die Inzidenz ikterischer NANB-Hepatitis durch Standard-Ig-Gabe oder durch Zusatz von Ig (10 ml pro Konserve) zu Blutkonserven wahrscheinlich gesenkt werden. Die Chronifizierungsrate wird herabgesetzt. Die Angaben über die Wirkung von Standard-Ig in der Literatur sind jedoch widersprüchlich. Nach Transfusion auftretende Hepatitis B-Infektionen können nach Gabe von 20 g i.v. Ig (7S-IHHUNGLOBULIN SCHURA) deutlich seltener beobachtet werden als bei Nichtbehandlung. Der Einfluß auf die Inzidenz von klinisch manifesten Verläufen ist statistisch nicht signifikant. NANB-Hepatitis lassen sich nicht vermeiden. Eine prophylaktische Wirkung von i.m. oder i.v. Ig bei der NANB-Hepatitis läßt sich aus dem vorliegenden Untersuchungsmaterial nicht eindeutig ableiten. Da beobachtet wurde, daß Blutkonserven mit Ak gegen HBV häufiger zu NANB-Hepatitis führen als Konserven ohne Anti-HBV-Ak, kann die Inzidenz der Posttransfusionshepatitis möglicherweise durch den Ausschluß von Blutspendern mit solchen Ak gesenkt werden (82).

Die Inzidenz von Hepatitis B-Infektionen nach Bluttransfusionen kann durch i.v. Ig (20 g) signifikant gesenkt werden. Der Einfluß auf klinisch manifeste Verläufe ist vorerst aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht beurteilbar. Da die Häufigkeit von Hepatitis B-Infektionen nach Bluttransfusionen relativ groß ist (20 bis 30 % aller Posttransfusionshepatitis) und die Kosten bei der Behandlung einer solchen Infektion beachtlich sind (bis 100 000 DM) (372), wäre eine große randomisierte, kontrollierte Studie von Interesse, die den Einfluß von i.v. Ig auf die Inzidenz von ikterischer posttransfusioneller Hepatitis B klären könnte.

Tab. LXXXVI: Empfehlungen zur Ig-Gabe bei Hepatitis

Indikation	Patientengruppe	Präparation	Dosierung	Zeitpunkt	Bemerkungen
Hepatitis A	direkte Exposition Risikopatienten p.e. Reisen	Standard-Ig	0,02 ^x -0,04 ml/kg 0,02 ^x -0,12 ml/kg + Wiederholung ?	möglichst früh vor Reise nach 3-5 Mon. präexpositionell	besser: Vakzination
Hepatitis B	hohes Risiko (Dialyse, Krankenh.) Inokulation	Hyper-Ig Standard-Ig Hyper-Ig	nach Ak-Titer 0,06 ml/kg ^x (+ Wiederholung)	- 48 h p.e. (nach 4 Wochen)	wenn kein Hyper-Ig
	NG HBs-Ag- tragender Mütter Sexualpartner akut Erkrankter Posttransfusionell	Standard-Ig Hyper-Ig Hyper-Ig PEG	nach Ak-Titer 0,05 ml/kg ^x (+ Erhaltung) 0,05 ml/kg ^x (+ Wiederholung) 20 g	post partum nach Kontakt (nach 4 Wochen) post OP über 4 Monate	nicht gesichert Verminderung der anakter. Hepatitis nicht gesichert keine Wirkung
INANB-Hepatitis	Posttransfusionell	Standard-Ig PEG	0,05 ml/kg ^x 20 g	post OP über 4 Monate	

p.e.: post expositionem

x): Empfehlung der WHO (457)

4.7.9. Maserninfektionen

Intramuskulär (siehe 3.2.5.2.3.4., Tab. XVIII)

Die Wirkung von Standard-Ig zur Mitigierung oder Verhütung der Erkrankung nach Masernexposition kann als gesichert gelten. Die Komplikationsrate wird herabgesetzt. Als Dosierung werden 0,04 bis 0,05 ml/kg zur Mitigierung und 0,16 bis 0,25 ml/kg zur Verhütung empfohlen. Die Injektion sollte so früh wie möglich, spätestens jedoch sechs Tage nach Ansteckung erfolgen. Eine Therapie von bereits klinisch manifesten Masern mit Ig kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht empfohlen werden. Die Gabe von Masern-Hyper-Ig ist nicht erforderlich.

Intravenös (siehe 3.3.5.2.8.)

Pepsin-behandeltes Ig

Eine der wirksamen Standard-Ig-Dosis entsprechende Menge GAAHVAENIN (1,2 bis 1,5 ml/kg) führt in den meisten Fällen zur Verhütung und in einigen Fällen zur Mitigierung der Erkrankung bei postexpositioneller Verabreichung. Auch bei Pneumonien, die sich auf der Grundlage von Maserninfektionen entwickelt haben, ist das Präparat gut wirksam (siehe 4.7.2.).

β -Pro-behandeltes Ig

INTRAGLOBIN in einer Dosierung von 1 ml/kg kann masernexponierte Kinder bei Verabreichung am dritten bis vierten Inkubationstag in ca. 98 % vor Erkrankung schützen. Ca. 2 % bekommen leichte Infektionen.

Zusammenfassung

Standard-Ig nach wahrscheinlicher Masernexposition ist indiziert bei folgenden Patientengruppen:

- Kinder unter sechs Monaten ohne Vakzination
- Nicht immune Heimkinder bei sicherer Exposition durch Epidemie
- Nicht immune Schwangere
- Nicht immune Risikopatienten (sekundärer Ak-Mangel)

Dosierung:

Mitigierung: 0,05 ml/kg (Entwicklung einer aktiven Immunität, Komplikationsrate herabgesetzt)

Verhütung: 0,25 ml/kg (evtl. Vakzination nach acht Wochen oder später)

Bei Kindern mit hohem Infektionsrisiko werden auch höhere Dosen empfohlen: 0,5 ml/kg, bis zu 15 ml.

Ist eine i.m. Injektion kontraindiziert, ist die Verabreichung von i.v. Ig möglich, z.B. 0,1 ml/kg INTRAGLOBIN zur Verhütung der Infektion.

4.7.10. Mononukleose (siehe 3.3.5.2.9.)

Plasmin-behandeltes Ig

Mit ein- bis zweimal 50 bis 100 ml/kg Plasmin-Ig wurde bei Patienten mit Mononukleose eine klinische Besserung erreicht, die mit der Aktivierung einer Ak-abhängigen zytotoxischen Lymphozytenreaktion gegen mit EB-Virus infizierte Zellen erklärt wird. Zur endgültigen Beurteilung fehlt noch statistisch verwertbares Material.

4.7.11. Mumps (siehe 3.2.5.2.3.5., 3.4.1.2.)

Standard-Ig ist zur Verhütung oder Mitigierung der Parotitis epidemica oder ihrer Komplikationen ungeeignet. Auch hohe Dosen sind ineffektiv.

Mit Mumps-Hyper-Ig läßt sich ebenfalls die Erkrankung nicht verhindern, eine Beeinflussung der Komplikationen (Orchitis) ist aber möglicherweise bei hochdosierter frühzeitiger Gabe erreichbar.

Empfehlung: Hyper-Ig: 40 ml bei den ersten Anzeichen der Parotitis zur Vermeidung der Komplikationen bei geschlechtsreifen Männern. Erfolg unsicher.

4.7.12. Pertussis (siehe 3.4.1.2.)

Die Wirkung von Pertussis-Hyper-Ig ist statistisch nicht erwiesen. Optimale antibiotische Behandlung ist nach wie vor Therapie der Wahl. Bei kleinen schwerkranken Kindern, die auf Antibiotika nicht ansprechen, kann ein Versuch mit Hyper-Ig vertreten werden.

Als sinnvolle Alternative bietet sich die postexpositionelle Chemoprophylaxe, z.B. mit Erythromycin oder Ampicillin an.

Empfehlung: Hyper-Ig: 1,25 bis 2,5 ml, je an drei aufeinanderfolgenden Tagen bei kleinen schwerkranken Kindern mit antibiotikaresistenten Infektionen.

4.7.13. Poliomyelitis (siehe 3.2.5.2.3.6.)

Die Verabreichung von Standard-Ig in einer Dosierung von 0,28 ml/kg ist effektiv bei Verabreichung an familiär Exponierte und bei schweren lokalen Epidemien. Eine generelle Ig-Gabe an Kinder, die sich in Epidemiegebieten aufhalten, ist nicht ausreichend effektiv (Verhinderung einer Erkrankung pro 500 bis 2 000 Injektionen). Der Schutz besteht von der dritten bis fünften Woche nach passiver Immunisierung.

Empfehlung: Standard-Ig: 0,28 ml/kg bei

- Nichtimmunen bei familiärer Exposition
- Nichtimmunen bei schwerer lokaler Epidemie
- Reisen in Endemiegebiet, wenn keine Vakzination möglich (Schutz von dritter bis fünfter Woche)

4.7.14. Röteln (siehe 3.2.5.2.3.7., 3.4.1.2.)

Bei Rötelnexponierten wurden nach Verabreichung von Standard-Ig (5 bis 14 ml) gute Ergebnisse erzielt. Allerdings kann der spezifische Ak-Gehalt im Standardpräparat erheblich schwanken. Es empfiehlt sich daher die Gabe von Röteln-Hyper-Ig mit einem Ak-Titer von mindestens 1:6 000. Durch die Ig-Prophylaxe kann ein Protrahieren und Abfangen der Virämiephase erreicht werden. Bei Schwangeren mit manifester

Erkrankung ist die Hyper-Ig-Gabe zur Vermeidung der kongenitalen Erkrankung oder fetalen Schädigung nicht wirksam. Aufgrund des leichten Verlaufs der Röteln ist eine allgemeine Prophylaxe bei Exponierten nicht indiziert.

Empfehlung: Hyper-Ig: 0,3 ml/kg, mindestens 15 ml, so früh wie möglich bei exponierten Schwangeren

Es empfiehlt sich eine Bestimmung der spezifischen Röteln-Ak-Titer der Mutter vor und einen Monat nach Ig-Gabe. Sind beim zweiten Test nur geringe Ak-Mengen nachweisbar, war die passive Immunisierung effektiv.

4.7.15. Tetanus (siehe 3.4.1.2.)

Im., i.v. und i.th. Verabreichung von Tetanus-Hyper-Ig nach Verletzungen stellen eine effektive Maßnahme zur Verhütung der Erkrankung dar.

Empfehlung: Hyper-Ig: Prophylaxe

250 bis 500 IE bei schwerer Verletzung oder Biß, höhere Dosen bei großer Wunde oder Verbrennung + Vakzination (sofort + 14 Tage später + 10 bis 12 Monate später)

Therapie

3 000 bis 6 000 IE lokal + i.m.
evtl. i.v. oder i.th. Verabreichung

4.7.16. Tollwut (siehe 3.4.1.2.)

Aktive und passive Immunisierung mit Rabies-Hyper-Ig bei Exposition durch Biß-Verletzung oder Nicht-Biß-Kontakt stellt die optimale Tollwutprophylaxe dar. Hohe Dosen Hyper-Ig (40 IE/kg) können zur Depression der aktiven Immunität führen.

Empfehlung: Hyper-Ig: 20 IE/kg lokal + i.m. so früh wie möglich bei gesicherter oder wahrscheinlicher Exposition + Vakzination

4.7.17. Vakzinia (siehe 3.4.1.2.)

Standard-Ig und Vakzinia-Hyper-Ig verhindern wirksam das Auftreten von Vakzinia nach Exposition und sind zur Therapie von Impfkomplicationen geeignet (außer Enzephalitis, Hypersensitivitätsreaktionen, toxische Reaktionen).

Empfehlung: Hyper-Ig: Präexpositionell:

Schwangere und ekzematöse Kinder in
Endemiegebieten 0,3 ml/kg,
20 IE/kg + Vakzination

Postexpositionell:

Nichtimmune: Vakzination + 0,3 ml/kg Ig
nach 12 bis 24 Stunden,

Kinder mit extensiver Dermatitis:
0,3 ml/kg

Versehentliche Vakzination, Autoinokulation, Ekzema vaccinatum, schwere generalisierte Vakzinia, Vaccinia necrosum: 0,6 ml/kg, 200 bis 1 000 IE/kg, evtl. wiederholt

Standard-Ig: jeweils die vierfache Dosis

4.7.18. Varizellen, Herpes Zoster, Zoster

Intramuskulär (siehe 3.2.5.2.3.8., 3.4.1.2.)

Die Inzidenz von Varizellenerkrankungen nach Exposition kann durch Standard-Ig nicht beeinflusst werden. Mit Dosen von mindestens 0,4 ml/kg wurde eine Verringerung der Symptomausprägung beobachtet.

Varizellen-Hyper-Ig führt zur Prävention oder Modifizierung der Erkrankung, wenn es rechtzeitig nach Exposition i.m. verabreicht wird.

Lokal (siehe 3.3.5.2.7.)

Pepsin-behandeltes Ig

GAMHAVENIN kann in Kombination mit Trifluorthymidin (lokal) bei herpetischen Infektionen der Hornhaut (Keratitis dendritica) im Vergleich zu anderen Behandlungsformen die Behandlungsdauer, den Prozentsatz kompletter Abheilungen und die Komplikations- und Rezidivquote günstig beeinflussen. Ausführliche weitere Untersuchungen stehen noch aus.

Intravenös (siehe 3.3.5.2.7.)

Pepsin-behandeltes Ig

Nach Verabreichung von 1 x 1 ml/kg GAMHAVENIN + Standard-Therapie wurden bei Patienten mit Zoster-Erkrankungen verschiedener Lokalisationen eine deutliche Reduktion der Heilungszeit und der Zeit bis zum Abklingen der Schmerzen sowie ein günstiger Effekt auf die Ausbildung von Narben registriert.

β -Pro-behandeltes Ig

Nach i.v. Verabreichung von 5 g INTRACLOBIN + Standard-Therapie wurden bei Patienten mit Zoster im Trigeminusgebiet eine rasche Heilungstendenz, in 30 % der Fälle deutliche Schmerzlinderung und das Ausbleiben von Komplikationen beobachtet.

Hyper-Ig

Erfolgreiche i.v. Applikation von Varizellen-Hyper-Ig (+NaCl) wird beschrieben.

Zusammenfassung

Hochdosiertes Standard-Ig und vor allem Varizellen-Hyper-Ig (evtl. i.v.) führen bei rechtzeitigter Gabe nach Exposition zu Prävention und Modifizierung der Varizellen.

Die lokale Anwendung von GAMHAVENIN bei herpetischer Keratitis dendritica ist möglicherweise therapeutisch wirksam. Ob eine zelluläre Aufnahme, die im Tierversuch bei dieser Erkrankung bestätigt wurde, auch beim Menschen angenommen werden kann, muß dahingestellt bleiben.

Tab. LXXXVII: Empfehlungen zur Ig-Gabe bei verschiedenen viralen und bakteriellen Infektionen

Indikation	Patientengruppe	Präparation	Dosierung i.m.	Zeitpunkt	Bemerkungen
Cytomegalieinfektion	Transplantation	Hyper-Ig	0,2 g/kg i.v.	25., 50., 75. Tag post-OP	in Erprobung
Frühsummermeningoencephalitis	Biëxposition	Hyper-Ig	0,1 ml/kg 0,2 ml/kg	- 48 h p.e. - 96 h p.e.	nicht gesichert
Masern	Säuglinge, direkte Exposition, Schwangere, Risikopatienten	Standard-Ig	0,05 ml/kg 0,25*-0,5* ml/kg	p.e. p.e.	Mitgierung Verhütung
Mumps	i.m. kontraindiziert geschlechtsreife Männer	ß-Pro Hyper-Ig	0,1 ml/kg i.v. 40 ml	p.e. bei ersten Anzeichen	Komplikationsvermeidung nicht gesichert
Pertussis	kleine, schwache Kinder mit Antibiotikaresistenz	Hyper-Ig	3 x 1,25-2,5 ml	Therapie	nicht gesichert; besser: Chemoprophylaxe
Poliomyelitis	familiäre Exposition, schwere Epidemie, Reisen	Standard-Ig	0,28 ml/kg	p.e. vor Reise	Schutz: 3-5 Wochen
Röteln	Schwangere p.e.	Standard-Ig* Hyper-Ig	20 ml* 0,3 ml/kg oder mehr	möglichst früh	nicht bei manifester Erkrankung
Tetanus	schwere Verletzung	Hyper-Ig	250*-500 IE + Vakzine	möglichst früh	höhere Dosis bei großer Wunde
	Erkrankung	Hyper-Ig	3000*-6000*IE lokal + i.m.	Therapie	auch i.v. und i.th.

Fortsetzung Tab.LXXXVII

Indikation	Patientengruppe	Präparation	Dosierung i.m.	Zeitpunkt	Bemerkungen
Tollwut	Biß- oder Nichtbiß- exposition	Hyper-Ig	20 IE/kg* lokal + i.m. + Vakzine	möglichst früh	auch i.v.
Vakzinia	Exposition	Hyper-Ig	0,3 ml/kg + Vakzine	12-24 h nach Vakzine	
	Vakzinia, Komplikationen	Hyper-Ig	0,6 ml/kg 200-1000 IE/kg	Therapie	Enzephalitis, toxische Reaktionen, sprechen nicht an, nicht gesichert
Varizellen x	Ak-Mangel p.e.	Standard-Ig	je 4-fache Dosis		
	Neugeborene p.e.	Hyper-Ig	2-5 ml, 15-25 IE/kg*		
		Hyper-Ig	2 ml, 15-25 IE/kg*	post partum	wenn Mutter nahe Termin erkrankt
	Schwangere	Hyper-Ig	5 ml	nahe Termin	Verhütung der kon- genitalen Varizellen Modifizierung
Zoster, Herpes zoster	schwere Erkrankung, Ak-Mangel, Corneabeteiligung	Standard-Ig Pepsin	1,2-2,4 ml/kg 3-5 g i.v. lokal am Auge	Therapie	nicht gesichert

p.e. : post expositionem

x) : i.v. applizierbare Präparation in klinischer Erprobung

*) : Empfehlung der WHO (457)

Nach Verabreichung von 3 bis 5 g i.v. Ig (GAMMAVENIN, evtl. auch INTRAGLOBIN) kann bei Zoster-Erkrankungen verschiedener Lokalisationen ein beschleunigter Heilungsverlauf mit reduzierter Narbenbildung beobachtet werden. Über die Wirkung von i.v.Ig bei Zoster-Erkrankungen auf der Grundlage eines sekundären Ak-Mangels wird berichtet (siehe 4.6.1.).

Empfehlung:

Varizellen

Hyper-Ig: Risikopatienten (B-Zell-Defekt, Immunsuppression):

2 bis 5 ml i.m. binnen 72 Stunden nach Exposition oder 0,2 ml/kg i.v. (+ NaCl), i.v. Präparat in Erprobung

MG: 2 ml, wenn die Mutter im Zeitraum von fünf Tagen prä partum bis zwei Tage post partum erkrankt

Schwangere: 5 ml, Applikation kurz vor Geburtstermin zur Verhütung der kongenitalen Varizellen

Standard-Ig: 1,2 bis 2,4 ml/kg, wenn kein Hyper-Ig verfügbar zur Modifizierung

Zoster, Herpes Zoster

Bei schwerer Erkrankung und ungünstiger Lokalisation (Beteiligung der Cornea) 3 bis 5 g Ig i.v. (z.B. GAMMAVENIN)

Bei Keratitis dendritica Ig-Lösung (250 mg GAMMAVENIN in 5 ml aqua) lokal halbstündlich.

4.8. Allergische und autoimmune Prozesse (Tab. LXXXVIII)

4.8.1. Immunkomplexe (siehe 3.3.5.3.1.)

Immunkomplexe lassen sich bei 18 % aller hospitalisierten Patienten ohne Infektionskrankheiten nachweisen. Sie sind möglicherweise durch Blockade von Immunreaktionen für die Unterhaltung chronischer Infekte verantwortlich. Unter Steroidtherapie kann die IK-Bildung gefördert werden.

β -Pro-behandeltes Ig

Bei Patienten mit febrilen Infekten der oberen Luftwege oder Leukämie, bei denen IK im Blut zirkulieren, kann durch Verabreichung von 2 ml/kg INTRAGLOBIN die IK-Konzentration gesenkt werden. Erfolge werden nur bei IK mit mikrobiellen Ag beobachtet. Andere IK mit z.B. tumorassoziierten Ag oder DNA werden nicht beeinflusst.

4.8.2. Aplastische Anämie (siehe 3.3.5.3.2.)

Bei pH 4 behandeltes Ig

Bei therapieresistenter aplastischer Anämie konnte mit 5 x 0,4 g/kg SANDOGLOBULIN bei Kindern kein Erfolg erzielt werden. Weitere Untersuchungen zur Ig-Therapie bei aplastischer Anämie immunologischer Genese sollten durchgeführt werden.

4.8.3. Idiopathische Thrombozytopenische Purpura (ITP)

(siehe 3.3.5.3.3.)

Standard-Ig

Unter i.v. Standard-Ig-Therapie kann ein deutlicher Anstieg der Plättchenzahl bei akuter ITP beobachtet werden (Einzelfall).

Pepsin-behandeltes Ig

Unter GAMMAVENIN-Behandlung kann die akute ITP rasch und effektiv gebessert werden (Einzelfall).

Bei pH 4 behandeltes Ig

Akute ITP kann mit 5 x 0,4 g/kg/Tag Ig SRK ohne Erhaltungsdosis oder bei Applikation in drei- bis siebenmonatlichem Abstand nach verschiedenen Beobachtungen gut behandelt werden. Bei chronischer ITP reagieren vor allem Patienten mit Zustand nach Milzexstirpation auf die Verabreichung von 5 x 0,4 g/kg/Tag Ig SRK mit einer deutlichen Steigerung der Plättchenzahl, die mit einer Erhaltungsdosis (0,4 g/kg ein- bis dreiwöchentlich) konstant gehalten werden kann. Erfolge können auch bei Patienten mit erhaltener Milz erwartet werden.

β -Pro-behandeltes Ig

Bei Erwachsenen mit chronischer ITP kann vor der hochdosierten Therapie mit INTRAGLOBIN vor allem bei Zustand nach Milzexstirpation eine deutliche Steigerung der Thrombozytenzahl erwartet werden. Bei Patienten mit erhaltener Milz wurde kein Effekt der Ig-Therapie beobachtet.

Reduziertes und alkyliertes Ig

Bei Patienten mit schwerer chronischer ITP konnte nach Verabreichung von 5 x 0,4 g/kg GAMMUNE eine Steigerung der Thrombozytenzahl beobachtet werden, die in einem Teil der Fälle ohne Erhaltungstherapie anhält.

Sulfoniertes Ig

Die Verabreichung von 5 x 0,4 g/kg VENIMMUN an Patienten mit chronischer ITP führte in 60 % der Fälle zu einer Normalisierung der Thrombozytenzahlen, die bei keinem der Behandelten länger als 30 Tage anhält.

PEG-behandeltes Ig

Bei Kindern mit ITP (30 % chronisch, 70 % akut) normalisierten sich die Plättchenzahlen und Blutungszeichen nach Infusion einer Gesamtdosis von 0,5 g/kg IMMUNOGLOBULIN 7S HUMAN I.V. Nach drei bis vier Wochen sanken die Werte wieder ab.

Zusammenfassung

Akute ITP kann effektiv mit 5 x 0,4 g/kg i.v. Ig (z.B. SANDOGLOBULIN) an fünf aufeinanderfolgenden Tagen therapiert werden. Möglicherweise sind auch geringere Dosen wirksam. Im allgemeinen ist keine Erhaltungstherapie nötig.

Bei chronischer ITP reagieren vor allem Patienten mit Zustand nach Milzexstirpation auf die Verabreichung von 5 x 0,4 g/kg i.v. Ig (z.B. SANDOGLOBULIN) an fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit einer deutlichen Steigerung der Plättchenzahl. Bei Patienten mit erhaltener Milz ist der Erfolg unsicher. Häufig ist eine Erhaltungstherapie von 0,4 g/kg alle ein bis drei Wochen nötig.

Bei der Beurteilung der Untersuchungsergebnisse muß in Rechnung gestellt werden, daß die ITP im Kindesalter während der ersten sechs Monate nach Erkrankungsbeginn eine Spontanheilungsrate von 68 bis 90 % aufweist (234). Beim chronischen Verlauf beträgt die Heilungsquote ohne Therapie 64 % während vier Jahren. Eine Ig-Therapie bei der akuten Verlaufsform wird aus diesem Grund nur beim Auftreten starker Blutungen angezeigt sein. Bei der chronischen ITP ist die Milzexstirpation und, falls diese allein keinen Erfolg hat, die zusätzliche Ig-Therapie in den meisten Fällen erfolgreich.

4.8.4. Multiple Sklerose (MS) (siehe 3.3.5.3.4.)

β -Pro-behandeltes Ig

Patienten mit MS zeigen nach einjähriger Behandlung mit 5 g INTRAGLOBIN in zweiwöchentlichen Abständen eine signifikante Besserung nach der FOC-Skala. Die mittlere Schubrate und die zytotoxische Aktivität nehmen unter der Therapie ab. Insgesamt kann die i.v. Ig-Behandlung bei der MS als therapeutische Alternative zu immunsuppressiven Methoden angesehen werden. Die Ergebnisse der beiden Therapieformen sind vergleichbar. Da Immunsuppressive Maßnahmen zum Teil sehr unangenehme Nebenwirkungen mit sich bringen, wäre eine besser verträgliche Alternative von großem Vorteil. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse scheint die Durchführung einer größeren Untersuchung zur Ig-Wirkung bei MS-Patienten gerechtfertigt.

4.8.5. Rheumatoide Arthritis (siehe 3.3.5.3.5.)

Plasmin- und β -Pro-behandeltes Ig

Rheumatoide Arthritis kann mit Plasmin- oder β -Pro-behandeltem Ig nicht effektiv therapiert werden.

Ig-Präparationen aus plazentarem Gewebe (siehe 3.4.1.4.)

Aus plazentarem Gewebe bei saurem pH gewonnenes IgG hat, im Gegensatz zu normalen Ig-Präparationen, besondere immunologische Eigenschaften. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis konnten mit monatlicher Behandlung gute Therapieerfolge beobachtet werden. Weitere Untersuchungen zu Dosierung und Injektionsintervall an größeren Patientenkollektiven sollten durchgeführt werden.

4.8.6. Autoimmune Neutropenie (siehe 3.3.5.3.6.)

Bei pH 4 behandeltes Ig

Autoimmune Neutropenie mit antineutrophilen Ak aus der IgG-Klasse kann mit 3 x 300 ml/kg SANDOglobulin + Erhaltungsdosis effektiv behandelt werden. Die Ig-Therapie stellt eine Alternative zur konventionellen Steroidtherapie dar. Beobachtungen an größeren Patientenkollektiven sind nicht bekannt.

Plasmin-behandeltes Ig

Die Verabreichung von 0,4 g/kg/Tag VEINOglobuline über fünf Tage hatte bei drei Patienten mit autoimmuner Neutropenie keinen Effekt.

4.8.7. Allergisches und infektiöses Asthma (siehe 3.2.5.3., Tab. XXIII)

Gute Therapieerfolge nach i.m. und i.c. Injektion unterschiedlicher Ig-Dosen wurden sowohl für allergisches als auch für infektiöses Asthma veröffentlicht. Doppelblinde und kontrollierte Studien zeigen allerdings keinen positiven Effekt des Ig bei beiden Asthmaformen.

Die Tatsache, daß in nicht doppelblind durchgeführten Versuchen zum Teil deutlich bessere Ergebnisse nach Ig-Gabe beobachtet werden, läßt sich durch die Tatsache erklären, daß beim Asthma bekanntlich psychische Faktoren als Auslöser eine große Rolle spielen. Große Erwartungen an die Ig-Therapie

Tab. LXXXVIII: Wirkung und Dosierung verschiedener Ig-Präparationen bei allergischen und autoimmunen Erkrankungen

Diagnose	Präparation	Dosierung	Wirknachweis
Immunkomplexe Aplastische Anämie ITP	β-Pro	2 ml/kg	+ bei mikrobiellen IK
	pH 4	5 x 0,4 g/kg	-
	pH 4, β-Pro	5 x 0,4 g/kg (+ Erhaltung)	akut: +++ chronisch: ohne Milz: ++ mit Milz: ?
Multiple Sklerose	β-Pro	5 g/zwei Wochen	Erfolg wie bei immunsuppressiver Therapie
Rheumatoide Arthritis	Plasmin, β-Pro, plazentares Ig	? verschieden	- +
Autoimmune Neutropenie	pH 4	3 x 300 mg/kg	(+)
	Plasmin	5 x 400 mg/kg	-
Allergisches und infektiöses Asthma	Standard-Ig i.m. oder s.c.	verschieden	(-)
Myasthenia gravis	Pepsin β-Pro	6 x 20 g 6 x 20 g	- + an kleiner Fallzahl

von seiten des Arztes und/oder des Patienten sind möglicherweise per se in der Lage, die Anfallshäufigkeit zu senken. Vielleicht könnte eine sorgfältig geplante randomisierte, kontrollierte und vor allem doppelblinde Studie an einem großen Kollektiv die immer noch offene Frage nach der pharmakologischen Wirkung von Ig bei Asthma klären.

4.8.8. Myasthenia gravis (siehe 3.3.5.3.7.)

Pepsin- und β -Pro-behandeltes Ig

An einem kleinen Patientenkollektiv konnte nach Verabreichung einer hohen Dosis INTRAGLOBIN eine klinische und laborchemische Besserung der myasthenischen Zeichen nachgewiesen werden. GAMMAVENIN hatte bei gleicher Dosierung keinen Effekt. Zur endgültigen Beurteilung der klinischen Anwendbarkeit und Dosierung intakter Ig fehlen noch weitere Studien, evtl. auch mit Ig-Präparationen plazentarer Herkunft (siehe 3.4.1.4.).

4.9. Plasma, IgM- und IgA-haltige Ig-Konzentrate (siehe 3.4.1.1., 3.4.1.3.)

Nach Verabreichung von normalen Ig-Präparationen ist im Serum kein Anstieg von IgM oder IgA nachweisbar. Da IgM bei der Abwehr bakterieller Infektionen, insbesondere mit gramnegativen Keimen, von Bedeutung ist und IgA eine wichtige Funktion an Schleimhäuten inne hat (3.2.5.1.), wird häufig die Verabreichung von IgM- und/oder IgA-haltigen Präparaten empfohlen.

Berichte über die klinische Wirksamkeit von Serum oder Plasma bei Infektionen beziehen sich meist auf einen Vergleich mit i.m. Standard-Therapie, die keine therapeutische Wirkung gezeigt hatte. Vergleiche zwischen Plasmatherapie und i.v. Ig-Therapie wurden bisher nicht veröffentlicht.

Tab. LXXXIX: Vergleich zwischen Plasmatherapie und
i.v. Ig-Therapie

Plasma	i.v. Ig
Hohe Ig-Dosen	Hohe Ig-Dosen
Alle Ig-Klassen, alle Serumbestandteile, aber IgM nicht voll wirksam	Nur IgG; aber IgA nicht mukotan wirksam, IgM hat kurze HWZ
Immunisierung des Spenders gegen bestimmte Ag	Alternative: Hyper-Ig
Hepatitis-Risiko gering bei Spenderauswahl	Hepatitis-Risiko extrem gering
Kreislaufbelastung bei hohen Dosen	Keine Kreislaufbelastung
Hoher organisatorischer Aufwand	Leicht verfügbar
Verträglichkeit: Gut bei Spenderauswahl	Verträglichkeit: Gut ohne Spenderauswahl

Die Plasmatherapie hat gegenüber der i.v. Ig-Therapie bei hypogammaglobulinämischen Zuständen keine wesentlichen Vorteile. Ihre Anwendung beschränkt sich auf spezielle Indikationen wie Substitutionsbehandlung bei Verbrauchs-koagulopathien (Gerinnungsfaktoren), Überdosierung von Cumarinderivaten etc.

IgM hat zwar im Organismus eine wichtige immunologische Funktion inne, ist aber als Therapeutikum wegen seiner kurzen HWZ von ca. einem Tag ungeeignet. Bei der Beurteilung von Berichten über Erfolge bei der Anwendung von IgM-Konzentraten darf nicht außer Acht gelassen werden, daß sich in diesen Präparaten immerhin 80 % IgG befinden, welches per se wirksam sein kann. Eine mögliche Indikation

für die zusätzliche Verabreichung von IgM-Konzentraten (möglichst i.v.) stellt die Prophylaxe postoperativer Infektionen dar. Es konnte nachgewiesen werden, daß unmittelbar postoperativ gemessene niedrige IgG- und IgM-Spiegel gut mit einem gestörten Heilungsverlauf korrelieren (siehe unter 3.3.5.1.3.3.). Da die Erniedrigung des IgM-Spiegels nach der OP nur über wenige Tage besteht, wäre eine i.v. IgM-Substitution bei OP mit hohem Infektionsrisiko denkbar.

IgA wird nach i.v.-Injektion nicht durch die Schleimhäute ausgeschieden (395, 422). Aus diesem Grund ist von der parenteralen IgA-Verabreichung keine klinische Wirkung zu erwarten. Tatsächlich wurden eindeutige Erfolge nach IgA-Konzentrat-Gabe nicht beobachtet.

Tab. LXXXX: Preise der in Deutschland erhältlichen
polyvalenten Ig-Präparationen
(Rote Liste 1983)

Präparation	Hersteller	i.m./i.v.	mg Ig/ml	Preis DM
BERIGLOBIN	Behringwerke	i.m.	160	2 ml: 23,90 5 ml: 49,60
CUTTERGLOBIN	Tropon-Cutter	i.m.	160	2 ml: 18,29 10 ml: 64,99
GAMMAGLOBULIN ASID	Asid	i.m.	160	2 ml: 23,90 5 ml: 49,60
GAMMAGLOBULIN i.m. Mérieux	Rhône-Poulenc	i.m.	165	2 ml: 22,-- 4 ml: 38,50
GAMMAVENIN	Behringwerke	i.v.	50	0,25 g: 62,72 0,5 g: 112,97 2,5 g: 539,74 5 g: 1036,53 10 g: 1971,05
HEMOGAMMA	Immuno	i.m.	160	2 ml: 22,28 5 ml: 45,91
IMMUNOGLOBULIN I.V. (HUMAN)	Travenol	i.v.	60	0,5 g: 100,22 ⁺ 2,5 g: 473,84 ⁺
IMMUNOGLOBULIN 7S HUMAN I.V.	Armour-Pharma	i.v.	50	0,25 g: 64,21 0,5 g: 112,42 2,5 g: 523,94 5 g: 1011,69
INTRAGLOBIN	Biotest	i.v.	50	0,25 g: 62,26 0,5 g: 113,19 2,5 g: 441,92 5 g: 869,37 10 g: 1609,09
INTRAVENÖSES IMMUNOGLOBULIN HUMAN	Hormonchemie	i.v.	50	0,5 g: 114,88 2,5 g: 526,49 5 g: 1020,07
KABIGLOBIN	Kabi	i.m.	160	2 ml: 23,65 5 ml: 49,56
POLYGLOBIN	Tropon-Cutter	i.v.	50	0,25 g: 59,46 2,5 g: 437,65 5 g: 830,87

Fortsetzung Tab. LXXXX

Präparation	Hersteller	i.m./i.v.	mg Ig/ml	Preis DM
RHODIGLOBIN I.V.	Rhône-Poulenc	i.v.	50	0,5 g: 108,97
				2,5 g: 518,26
				5 g: 970,72
SANDOGLOBULIN	Sandoz	i.v.	30	0,5 g: 108,12
				1 g: 195,78
				3 g: 468,90
				6 g: 901,62
VENIMMUN	Behringwerke	i.v.	50	10 g: 1479,10
				0,5 g: 95,18
				2,5 g: 443,15
				5 g: 851,34
				10 g: 1613,85

⁺: Stand 1982

Tab. LXXXXI: Gesicherte Indikationen zur Therapie mit polyvalenten Ig-Präparationen

Diagnose	Ziel	Präparation	Dosierung	Bemerkungen
Primärer B-Zell-Defekt	Prophylaxe	Standard-Ig i.v. ¹⁾	0,2 ml/kg/Woche 0,8 ml/kg/Monat oder mehr 150-300 mg/kg/Monat	Dosierung nach Klinik und Serum-Ig-Spiegel
Verbrennung	Prophylaxe	i.v.	verschieden	wenn i.m. kontraindiziert
ZNS-Infektion (bakt., viral)	Therapie	i.v.	2 x 10 g i.v. + 4 x 500 mg i.th.	nach Serum-Ig-Spiegel
Hepatitis A	p.e. Prophylaxe	Standard-Ig		siehe Tab. LXXXVI
Masern	p.e. Prophylaxe	Standard-Ig		siehe Tab. LXXXVII
Poliomyelitis	p.e. Prophylaxe	Standard-Ig		siehe Tab. LXXXVII
Vakzinia	Therapie	Standard-Ig		siehe Tab. LXXXVII

p.e. : post expositionem

1): Präparation mit langer HWZ

Tab. LXXXXII: Mögliche Indikationen zur Gabe von polyvalenten Ig-Präparationen

Diagnose	Ziel	Präparation	Dosierung	Bemerkungen
Frühkindlicher Ak-Mangel + Infektion, Sepsis	Therapie	i.v.	25-50 mg/kg	
Sekundärer Ak-Mangel ¹⁾ + Infektion	Therapie	i.v.	5-12 g	
Post-OP	Prophylaxe	i.v.	2 x 10 g	
Chronische, antibiotika-resistente Infektionen	Therapie	Standard-Ig	10-20 ml	+ Antibiotika als ultima ratio
Chronisch-rezidivierende Atemwegserkrankungen	Therapie	Standard-Ig	10 ml-5 ml-5 ml	
Masern + Pneumonie	Therapie	i.v.	5 x 50 mg	
Peritonitis	Therapie	i.v.	?	
Hepatitis B	Prophylaxe	Standard-Ig		siehe Tab. LXXXVI
Röteln	p.e. Prophylaxe	Standard-Ig		siehe Tab. LXXXVII
Varizellen	p.e. Prophylaxe	Standard-Ig		siehe Tab. LXXXVII
Zoster, Herpes Zoster	Therapie	i.v., Lokal ²⁾		siehe Tab. LXXXVII
Multiple Sklerose	Therapie	i.v.		siehe Tab. LXXXVIII
Asthma	Therapie	Standard-Ig, i.v.		siehe Tab. LXXXVIII
ITP	Therapie	i.v.		siehe Tab. LXXXVIII

p.e. : post expositionem

1): Zytostatika, Strahlen, Erkrankungen des hämopoetischen und lymphatischen Systems

2): GAMMAVENIN lokal wegen möglicher intrazellulärer Aufnahme

5. ZUSAMMENFASSUNG

Standard-Ig zur i.m. Anwendung ist nach den vorliegenden Erfahrungen indiziert bei der Prophylaxe von Hepatitis A, Maseren, Poliomyelitis und Vakzinia, bei der Substitution von kongenitalen B-Zell-Defekten sowie möglicherweise als ultima ratio bei der Therapie chronisch rezidivierender Prozesse, die auf Antibiotika nur ungenügend ansprechen. Hepatitis B-, Röteln- und Varizellenprophylaxe sollte mit Hyper-Ig erfolgen, sofern dies verfügbar ist; andernfalls ist die Verabreichung von höher dosiertem Standard-Ig möglich. Ob eine Beeinflussung allergischer Prozesse, wie z.B. Asthma, erfolgen kann, ist noch immer nicht eindeutig geklärt. I.m. appliziertes Standard-Ig ist wegen der relativ langsamen Resorption aus dem Muskeldepot, sowie wegen der starken lokalen Nebenwirkungen bei hochdosierter Gabe kontraindiziert bei akuten Erkrankungen, die sofortiger Behandlung bedürfen, bei Zuständen, die eine hochdosierte Ig-Zufuhr erfordern, sowie beim Vorliegen einer hämorrhagischen Diathese oder bei Behandlung mit Antikoagulantien.

Ak-Mangel-Zustände, die mit Standard-Ig nicht therapiert werden können, weil sofort hohe Serum-Ig-Spiegel erreicht werden sollen oder weil i.m. Injektionen nicht möglich sind, stellen Indikationen für die Verabreichung von i.v. Ig-Präparationen dar. Unter den in der Bundesrepublik Deutschland genauer untersuchten Präparationen schneiden SANDOGLOBULIN (pH 4-Behandlung) und an zweiter Stelle INTRAGLOBIN (β -Propiolacton-Behandlung) im bezug auf HWZ und Katabolismus am besten ab. Enzymatisch fragmentierte Präparationen haben eine kürzere HWZ und einen erhöhten Katabolismus. Die Frage, ob Ig-Fragmente in den Intrazellulärraum aufgenommen werden können, ist noch nicht hinreichend geklärt. Die Verträglichkeit von SANDOGLOBULIN, INTRAGLOBIN, GAMMAVENTIN (Pepsin-Behandlung), RHODIGLOBIN (Plasmin-Behandlung) und der Präparate mit PEG-Zusatz ist gut. Reduziertes und alkyliertes Ig ist schlechter verträglich,

VENIMHUN (sulfoniert) ist noch unzureichend erforscht.

Indikationen für die Verabreichung von i.v. Ig-Präparationen mit einem hohen Anteil an intaktem IgG ergeben sich bei Verbrennungen, bakteriellen und viralen ZNS-Infektionen, sowie möglicherweise bei der Therapie von Infektionen (Sepsis) auf der Grundlage frühkindlicher oder sekundärer Ak-Mangel Zustände, bei der post-OP-Infektionsprophylaxe, bei Masern mit Pneumonie, Peritonitis und Zoster/Herpes zoster. Für virale Infekte, wie beim Herpes zoster, wird von einigen Autoren die Gabe von GAMMAVEHIN (auch lokal am Auge) empfohlen, da eine Aufnahme in den Intrazellulärraum angenommen wird. Bei MS und ITP wurden Erfolge der i.v. Ig-Therapie beobachtet.

Die Ig-Therapie stellt grundsätzlich eine reine Substitutionstherapie dar, d.h. daß ihre Anwendung nur beim Vorliegen von Ak-Mangel-Zuständen sinnvoll ist. Bei chronisch infektiösen Prozessen können die Ig-Serum-Spiegel im Laborimmunstatus normal sein, obwohl ein spezifischer Ak durch Konsumption stark erniedrigt ist. Bei der Ig-Therapie von Erkrankungen, die mit Immunkomplexen einhergehen und bei der Therapie allergischer und autoimmuner Prozesse werden Wirkmechanismen angenommen, die über die einfache Substitution von verminderten Ak hinausgehen, im einzelnen aber noch nicht hinreichend erklärt werden können.

Allgemeine prophylaktische Maßnahmen mittels Ig-Infusionen bei Säuglingen und Patienten mit sekundärem Ak-Mangel (Erkrankungen des hämopoetischen und lymphatischen Systems, Zytostatika- oder Strahlenbehandlung etc.) haben keine Erfolge gezeigt. Auch die Therapie von Pneumonien und Sepsis, sowie die NANB-Hepatitis-Prophylaxe bei Patienten ohne Ak-Mangel mit Ig-Präparationen ist nicht sinnvoll.

Die Alternativen zur i.m. und i.v.-Therapie mit polyvalenten Ig-Präparaten werden zusammenfassend dargestellt und diskutiert.

1. Abernathy, R., Strem, E., Good, R.:
Chronic Asthma in Childhood: Double Blind Controlled
Study of Treatment with Gamma Globulin.
Pediatrics 21:986, 1958
2. Abrard, E., Eygonnet, J.P., Estenne, B.:
Die Bedeutung polyvalenter Intravenöser Immunglobuline
bei der Behandlung schwerer Bauchfellinfektionen.
Europäischer Kongreß für Intensivpflege Paris,
24.-26.01.1980
3. Alexander, J.W., Barandun, S., Deicher, H., Luiken, G.A.,
Ochs, H.D., Pirofsky, B.:
Which is the Factual Basis, in Theory and Clinical
Practice, for the Use of Intravenous Gammaglobulin in
the Treatment of Severe Bacterial Infections?
Vox Sang. 37:116, 1979
4. Alter, H.J., Purcell, R.H., Holland, P.V., et al.:
Transmissible agent in Non-A, Non-B hepatitis.
Lancet I:459, 1978
5. Alving, B.M., Finlayson, J.S.:
Table of Immunglobulin preparations.
In: Immunglobulins: Characteristics and uses of intra-
venous preparations.
Hrsg.: B.M. Alving, J.S. Finlayson
DHHS publication No. (FDA)-80-9005, p. 234, 1979
6. Amer, J., Oh, E., Ibbott, F.A., O'Brien, D., Kempe, C.H.:
The effect of monthly gamma-globulin administration on
morbidity and mortality from infection in premature in-
fants during the first year of life.
Pediatrics 32:4, 1963
7. Ammann, A.J., Good, R.A., Bier, D., Fudenberg, H.H.:
Long-term plasma infusions in a patient with ataxia-
teleangiectasia and deficient IgA and IgE.
Pediatrics 44:672, 1969
8. Ammann, A.J., Hong, R.:
Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and
a review of the literature.
Medicine, Baltimore 50:223, 1971

9. Andersen, S.B.:
Metabolism of Human Gamma Globulin.
Blackwell Scientific publications, Oxford, p. 139, 1964
10. Anonymous:
Public Health Laboratory Service Survey: Decrease in
the Incidence of hepatitis in dialysis units associated
with prevention programme.
Brit. med. J. 4:751, 1974
11. Ashley, A.:
Gamma Globulin: Effect on secondary attack rates in
infectious hepatitis.
N. Engl. J. Med. 250:412, 1954
12. Avenard, G., Gaiffe, M., Herzog, F.:
Prévention de la varicelle chez les enfants à haut
risque.
Nouv. Presse Méd. 8:673, 1979
13. Bachmann, R.:
Studies on the serum gamma-A-globulin level. III. The
frequency of a-gamma-A-globulinemia.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 17:316, 1965
14. Bahlke, A.M., Perkins, J.E.:
Gamma globulin for preparalytic poliomyelitis.
JAMA 129:1146, 1945
15. Balagtas, R.C., Nelson, K.E., Levin, S., et al.:
Treatment of pertussis with pertussis immune globulin.
J. Pediatr. 79:203, 1971
16. Baltazard, M., Bahmanyar, M.:
Essai pratique du serum antirabique chez les mordus
par loups enragés.
Bull. WHO 13:747, 1955
17. Barandun, S.:
Die Gammaglobulin-Therapie; chemische, immunologische
und klinische Grundlagen.
Bibl. Haemat. Fasc. 17, 1964
18. Barandun, S.:
Which is the Factual Basis, in Theory and Clinical
Practice, for the Use of Intravenous Gammaglobulin in
the Treatment of Severe Bacterial Infections?
Vox Sang. 37:116, 1979

19. Barandun, S.:
Vortrag in der Kunsthalle, Bielefeld, 24.09.1980
20. Barandun, S., Castel, V., Hakula, H.F., Morell, A.,
Plan, R., Skvaril, F.:
Clinical Tolerance and Catabolism of Plasmin-Treated
γ-Globulin for Intravenous Application.
Vox Sang. 28:157, 1975
21. Barandun, S., Imbach, P., Morell, A., Wagner, H.P.:
Clinical Indications for Immunoglobulin Infusions.
In: Immunohemotherapy. A Guide to Immunoglobulin
Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Hydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco, p. 275, 1981
22. Barandun, S., Kaiser, M., Dostal, V.:
Helv. med. Acta 36:551, 1961
23. Barandun, S., Kistler, P., Jeunet, F., Isliker, H.:
Intravenous administration of human gammaglobulin.
Vox Sang. 7:157, 1962
24. Barandun, S., Morell, A.:
Adverse Reactions to immunoglobulin preparations.
In: Immunohemotherapy. A Guide to Immunoglobulin
Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Hydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco, p. 223, 1981
25. Barandun, S., Morell, A., Skvaril, F.:
Clinical experiences with immunoglobulin for intra-
venous use.
In: Immunoglobulins: Characteristics and uses of
intravenous preparations.
Hrsg.: B.M. Alving, J.S. Finlayson
DHHS publication No. (FDA)-80-9005, p. 31, 1979
26. Barandun, S., Morell, A., Skvaril, F.:
Clinical Use of Intravenous Gamma-Globulin.
Bibl. haemat. 46:170, 1980

27. Barandun, S., Riva, G., Spengler, G.A.:
Immunologic Deficiency Diagnosis, Forms and Current
Treatment.
Birth Defects, Orig. Art. Ser. 4:40, 1968
28. Barandun, S., Skvaril, F., Morell, A.:
Prophylaxis and Treatment of Diseases by Means of
Immunoglobulins.
Monogr. Allergy 9:39, 1975
29. Barandun, S., Skvaril, F., Morell, A.:
Prophylaxe und Therapie mit γ -Globulin. Allgemeine
Charakterisierung und klinische Anwendung von -
Globulin-Präparaten.
Schweiz. med. Wschr. 106:533, 1976
30. Barnes, G.L., Hewson, P.H., McLellan, I.A.,
Doyle, L.W., Knockes, A.M.L., Kitchen, W.H.,
Bishop, R.F.:
A Randomized Trial of oral Gammaglobulin in low-
birth-weight infants infected with Rotavirus.
Lancet I:8286, 1982
31. Barondess, J.A.:
The present status of gamma globulin.
Pediatrics 10:732, 1952
32. Bass, J.W., Klenk, E.L., Kothelmer, J.B., et al.:
Antimicrobial treatment of pertussis.
J. Pediatr. 75:768, 1969
33. Bauer, H.W., Bertling, J., Romen, W.:
In vivo-Studie zur Wirksamkeit der i.v. Immunglobulin-
Therapie.
Fortschr. Med. 97:475, 1979
34. Beasley, R., Stevens, L.:
In: Viral Hepatitis
Hrsg.: G. Vyas, S. Cohen, R. Schmidt
Franklin Inst. Press, p. 333, 1978
35. Behring, Kitasato:
Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und
der Tetanus-Immunität bei Tieren.
Dtsch. med. Wschr. 16:1113, 1890

36. Bernton, H.A.:
The Use of Gamma Globulin in Allergy.
Southern Med. J. 50:934, 1957
37. Berthold:
Prophylaxe und Therapie mit Gammaglobulin bei Frühgeburten.
Kinderärztl. Praxis 28:543, 1960
38. Bierling, P., Farcet, J.P., Duedari, N., Rochant, H.:
Increase-platelet-associated IgG in patient on high-dose gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenic purpura.
Lancet II:388, 1982
39. Binder, H.J., Reynolds, R.D.:
Control of diarrhea in secondary hypogammaglobulinemia by fresh plasma infusions.
N. Engl. J. Med. 277:802, 1967
40. Bivings, L.:
J. Pediatr. 43:401, 1953
41. Bjerrum, O.J., Jersild, C.:
Class-specific anti-IgA associated with severe anaphylactic transfusion reactions in a patient with pernicious anaemia.
Vox Sang. 21:411, 1971
42. Black, F.L., Yannet, H.:
Inapparent measles after gamma globulin administration.
JAMA 173:87, 1960
43. Bläker, F., Fischer, K., Landbeck, G.:
Quantitative Analysen der Immunglobuline (IgA, IgG, IgM) während zytostatischer Behandlung.
Dtsch. med. Wschr. 91:2259, 1966
44. Bläker, F., Hellwege, H.H., Mai, K.:
Plasma-Elimination intravenös verträglicher menschlicher Immunglobuline bei Patienten mit humoralen Immundefekten.
Dtsch. med. Wschr. 97:1151, 1972

45. Blake, P.A., Feldman, R.A., Buchanan, T.M., et al.:
Serologic therapy of tetanus in the United States
1965-1971.
JAMA 235:42, 1976
46. Blatrix, C., Israël, J., Reinert, Ph., Griscelli, C.,
Steinbruch, H.:
Utilisation d'une nouvelle préparation d'immuno-
globulines enrichie en IgA et en IgM (Ig GAM).
Nouv. Presse Méd. 5:1193, 1976
47. Bloxsom, A.:
Use of immune serum globulin (human) as prophylaxis
against poliomyelitis.
Tex State J. Med. 74:468, 1949
48. Blum, P.H., Phelps, D.L., Ank, B.J., Krantman, H.J.,
Stiehm, E.R.:
Survival of oral human immune serum globulin in the
gastrointestinal tract of low birth weight infants.
Pediatr. Res. 15:1256, 1981
49. Bodey, G.P., Nies, B.A., Mohberg, H.R., Freireich, E.I.:
Use of Gamma Globulin in Infection in Acute-Leukemia-
Patients.
JAMA 190:73, 1964
50. Bodian, D.:
Neutralization of three immunological types of polio-
myelitis virus by human gamma globulin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 72:259, 1949
51. Bodian, D.:
Experimental studies on passive immunization against
poliomyelitis: I. Protection with human gamma globulin
against intramuscular inoculation and combined passive
and active immunization.
Am. J. Hyg. 54:132, 1951
52. Borberg, H.:
Klinische Erfahrungen mit Granulozytentransfusionen.
Hrsg.: H. Delcher, I. Stroehmann. Immunglobulintherapie.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 76, 1980

53. Bowen, R.:
Gamma-Globulin and the Asthmatic Child.
J. Allerg. 26:87, 1955
54. Brachott, D., Hosley, J.W., Lipshitz, I., et al.:
Fragmented IgG for post-exposure prophylaxis of
type A hepatitis.
Transfusion 12:389, 1972
55. Braude, A.I., Ziegler, E.J., McCutchan, J.A.,
Douglas, H.:
Immunization against Nosocomial Infection.
Am. J. Med. 70:463, 1981
56. Brody, J.A., Sever, J.L., Schiff, G.H.:
Prevention of rubella by gamma globulin during an
epidemic in Barrow, Alaska in 1964.
N. Engl. J. Med. 272:127, 1965
57. Brooks, F.B., Hsia, D.Y.-Y., Gellis, S.S.:
Family outbreaks of infectious hepatitis (prophylactic
use of gamma-globulin).
N. Engl. J. Med. 249:58, 1953
58. Brown, C.A., Hall, C.L., Long, J.C., Carey, K.,
Weitzman, S.A., Aisenberg, A.C.:
Circulating immune complexes in Hodgkin's disease.
Am. J. Med. 64:289, 1978
59. Brunell, P.A., Gershon, A.A., Hughes, W.T., et al.:
Prevention of varicella in high risk children: A
collaborative study.
Pediatrics 50:718, 1972
60. Brunell, P.A., Ross, A., Miller, L.H., et al.:
Prevention of varicella by zoster immune globulin.
N. Engl. J. Med. 280:1191, 1969
61. Bruton, O.C.:
Agammaglobulinemia.
Pediatrics 9:722, 1952
62. Buckley, R.H.:
Plasma Therapy in Immunodeficiency Diseases.
Amer. J. Dis. Child. 124:376, 1972

63. Buckley, R.H.:
Plasma therapy in immunodeficiency diseases.
Birth Defects: Orig. Art. Ser. 11:347, 1975
64. Buckley, R.H.:
Long Term Use of Intravenous Immune Globulin in
Patients with Primary Immunodeficiency Diseases:
Inadequacy of Current Dosage Practices and
Approaches to the Problem.
J. Clin. Immun. 2:15, 1982
65. Buckley, R.H., Dees, S., O'Fallon, W.:
Serum Immunoglobulins. I. Levels in Normal Children
in Uncomplicated Childhood Allergy.
Pediatrics 41:600, 1968
66. Buriot, D., Eygonnet, J.-P., Jeannel-Boiteux, F.,
Griscelli, C.:
Traitement des déficits immunitaires congénitaux
par les gammaglobulines administrées par voie veineuse.
Pédiatrie 36:253, 1981
67. Cabasso, V.J., Loofbourow, J.C., Roby, R.E., et al.:
Rabies immune globulin of human origin: Preparation
and dosage determination in non-exposed volunteer
subjects.
Bull. WHO 45:303, 1971
68. Camitta, B.H., Thomas, E.D., Nathan, D.G., Santos, G.,
Gordon-Smith, E.C., Gale, R.P., Rappeport, J.M.,
Storb, R.:
Severe aplastic anemia: a prospective study of early
bone marrow transplantation on acute mortality.
Blood 48:63, 1976
69. Carroll, R., Noyes, W., Kitchens, C.:
High-Dose Intravenous immunoglobulin therapy in
patients with immune thrombocytopenic purpura.
JAMA 249:1748, 1983
70. Cassidy, J.T., Stein, L.D., Reynolds, R.T., Magliavy, D.B.:
Intravenous immune globulin: five-year clinical
experience with efficacy and adverse reactions in
immunodeficiency.
In: Immunoglobulins: Characteristics and uses of

intravenous preparations.

Hrsg.: B.M. Alving, J.S. Finlayson

DHHS publication No. (FDA)-80-9005, p. 161, 1979

71. Catalano, M., Krick, L.H., De Heer, D.H., Nakamura, R.H., Theofilopoulos, A.N., Vaughan, J.H.:
Metabolism of autologous and homologous IgG in rheumatoid arthritis.
J. Clin. Invest. 60:313, 1977
72. Chipecaux-Henon, M.:
Les gammaglobulines intraveineuses en pédiatrie.
Dissertation, Med. Fakultät Besançon, 1975
73. Christen, H., Hanson, H.G.:
Familiäre Hypogammaglobulinämie.
Münch. med. Wschr. 10:339, 1971
74. Christian, C.L.:
Studies of aggregated gammaglobulin. II. Effect in vivo.
J. Immunol. 84:117, 1960
75. Clot, J., Bonneau, M., Cosso, B., Andary, M.:
Modulation of in vitro immune responses by placenta-eluted gammaglobulin.
In: Immunohemotherapy. A Guide to Immunoglobulin Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Hydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney, San Francisco, p. 251, 1981
76. Cohn, E.J., Strong, L.E., Hughes, W.L., et al.:
Preparations and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into the fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues, and fluids.
J. Am. Chem. Assoc. 68:459, 1946
77. Cohn, M., Deutsch, H.-F., Wetter, L.R.:
Biophysical studies of blood plasma proteins. XIII. Analysis of immunological heterogeneity of human gamma globulin fractions.
J. Immunol. 64:381, 1950

78. Collins-Williams, C., Kokubu, H.L., Lamenza, C.,
Nizami, R., Chiu, A.W., Lewis-McKinley, C., Comerford,
T.A., Varga, E.A.:
Incidence of isolated deficiency of IgA in the serum
of Canadian children.
Ann. Allergy 30:11, 1972
79. Committee on Public Health:
Effect of gamma globulin in prevention of german
measles.
Bericht des Subkomitees für Gammaglobulin des
Committee on Public Health, Medical Society of the
County of New York.
New York Med., 1949
80. Condie, R.H.:
Preparation and intravenous use of undenatured
human IgG.
In: Immunoglobulins: Characteristics and uses of
intravenous preparations.
Hrsg.: B.H. Alving, J.S. Finlayson
DHHS publication No. (FDA)-80-9005, p. 179, 1979
81. Condie, R.H., O'Reilly, R.J.:
Prophylaxis of CMV infection in bone marrow trans-
plant recipients by hyperimmune CMV gamma-globulin.
Develop. Biol. Standard 52:501, 1982
82. Cossart, Y.F., Kirsch, S., Ismay, S.L.:
Post-transfusion hepatitis in Australia. Report of
the Australian Red Cross study.
Lancet I:208, 1982
83. Crepea, S., et al.:
Gamma Globulin in Asthmatic Children.
Ann. Allerg. 24:162, 1966
84. Crepea, S.B., Friedlaender, A.S.:
The Use of Gamma Globulin in the Treatment of
Intrinsic Asthma.
J. Allerg. 30:439, 1959

85. Cunningham-Rundles, C., Day, N.K., Wahn, V.,
Smithwick, E.M., Siegal, F.P., Gupta, S., Good, R.A.:
Reactions to intravenous gammaglobulin infusions and
immune complex formation.
In: Immunohemotherapy. A Guide to Immunoglobulin
Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Hydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco, p. 447, 1981
86. Cunningham-Rundles, C., Smithwick, E.M., Siegal, F.P.,
Day, N.K., Cunningham-Rundles, S., Koziner, B.,
Lion, A., Barandun, S., O'Malley, J., Good, R.A.:
Treatment of primary humoral immunodeficiency disease
with intravenous (pH 4,0 treated) gammaglobulin.
In: Immunohemotherapy. A Guide to Immunoglobulin
Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Hydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco, p. 283, 1981
87. Dees, S.C., Grant, I.A.:
A Survey of the Serum Protein Electrophoresis Pattern
in Allergic Children.
Ann. Allerg. 18:50, 1960
88. De Lellis, R.H., Turro, O.R., Graviotto, R.J.,
Giraudi, V., Ithurrat, E.f.:
Therapie mit Gamma-Venin in der Pädiatrie.
9. Panamerikanischer Kongreß für Pädiatrie, Bogota,
25.-30.07.1970
89. Delire, M., Masson, P.L.
The detection of circulating immune complexes in
children with recurrent infections and their treatment
with human immunoglobulins.
Clin. exp. Immunol. 29:385, 1977
90. Delons, S., Kleinknecht, D., Courouce, A.:
Hepatitis B Immunoglobulin in prevention of Hbs-Anti-
genemia in haemodialysis patients.
Lancet I:204, 1976

91. Desablens, B., Traullé, C., Neven, J.P., Jaisson, F.,
Messerschmitt, J.:
Neutropénies "Immunologiques"-Inefficacité des gamma-
globulines intraveineuses à forte dose?
Presse Méd. 12:1300, 1983
92. Desmyter, J., Bradburne, A.F., Vermynen, C., et al.:
Hepatitis B Immunoglobulin in prevention of HBs-
Antigenaemia in haemodialysis patients.
Lancet II:377, 1975
93. De Weck, A.L.:
The potential roles of immunoglobulins in immuno-
globulin-E-mediated disease.
In: Immunohemotherapy. A Guide to Immunoglobulin
Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Hydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco, p. 207, 1981
94. Diamond, E.F., Purugganan, H.B., Choi, H.J.:
Effect of prophylactic gamma globulin administration
on infection morbidity in premature infants.
Ill. Med. J. 130:668, 1966
95. Dittrich, A., Dittrich, K.:
Immunglobuline nach Operationen.
Die Gelben Hefte 15:118, 1975
96. Dixon, F.J., Talmage, D.W., Maurer, P.H., Deichmiller, M.:
The half-life of homologous gammaglobulin (antibody)
in several species.
J. Exp. Med. 96:313, 1952
97. Dreischulte, B., Hayer, K.H.:
Die homologe Antikörper-Therapie bei chirurgischen
Patienten.
Med. Welt 22:1320, 1971
98. Duncan, G.G., et al.:
Evaluation of immune serum globulin as prophylactic
agent against homologous serum hepatitis.
Am. J. Med. Soc. 213:53, 1947

99. Du Pan, M., Scheidegger, J.J., Wenger, P., Koechli, B., Roux, J.:
Das Verhalten der intramuskulär, intravenös und per os verabreichten Gammaglobuline.
Blut 5:104, 1959
100. Durandy, A., Fischer, A., Griscelli, C.:
Induction by Gammaglobulin Therapy of T and B Lymphocyte Dysfunctions in the in vitro PWM System.
In: Primary Immunodeficiencies
Hrsg.: H. Seligmann, W.H. Hitzig
INSERM Symposium No. 16, Elsevier/North-Holland, Biomedical Press, 1980
101. Duriez, J., Morel, G., Stellmann, C., Debeaumont, M., Triaud, R.:
Prévention des infections de la période opératoire chez l'enfant par l'administration de gamma-globulines.
Nouv. Presse Méd. 5:353, 1976
102. Duswald, K.H.:
Immunglobulintherapie bei chirurgischen Patienten.
In: Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr., Vol. 11
Hrsg.: R.E. Schmidt, I. Stroehmann
Karger, Basel, S. 39, 1983
103. Duswald, K.H., Müller, K., Seifert, J., Ring, J.:
Wirksamkeit von i.v. Gammaglobulin gegen bakterielle Infektionen chirurgischer Patienten.
Münch. med. Wschr. 122:832, 1980
104. Duswald, K.H., Ring, J., Schildberg, F.W., Brendel, W.:
Verhalten von IgG, IgA und IgM bei aseptischen und septischen postoperativen Verläufen.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 68, 1976
105. Ehrlich, B. von, Gmelin, K., Kommerell, B.:
Prophylaxe der Virushepatitis.
Dtsch. Ärzteblatt 41:2413, 1980
106. Ehtessabian, R., Cassidy, J.T., Thomas, M.R., Mathews, K.P., Tubergen, D.G.:
Common variable immunodeficiency with pernicious anemia, asthma, and reactions to gamma globulin treatment with plasma.
J. Allerg. Clin. Immunol. 58:337, 1976

107. Eibl, H.:
Intravenous immunoglobulins: clinical and experimental studies.
In: Immunoglobulins: Characteristics and uses of intravenous preparations.
Hrsg.: B.M. Alving, J.S. Finlayson
DHHS publication No. (FDA)-80-9005, p. 23, 1979
108. Eichlseder, W.:
Überprüfung der Wirksamkeit von Pertussis-Hyperimmun-Globulin und Chloramphenicol auf den Keuchhusten im Doppelten Blindversuch.
Arch. Kinderheilk. 169:6, 1963
109. Enders, G.:
Praktische Erfahrungen mit der Röteln-Immunglobulin-prophylaxe bei Rötelnkontakt in der Schwangerschaft.
In: Immunglobuline in Prophylaxe und Therapie
Hrsg.: H. Spiess
Dtsch. Grünes Kreuz, S. 109, 1977
110. Enders, G., Geursen, R.G.:
Zur Prophylaxe von Diphtherie, Röteln und Varizellen mit homologen Immunglobulinen.
Die Gelben Hefte 22:22, 1982
111. Evans, E.B., Pollock, T.M., Craddock-Watson, J.L., Ridehalgh, H.K.S.:
Human anti-chickenpox immunoglobulin in the prevention of chickenpox.
Lancet I: 354, 1980
112. Fatch-Hoghadam, A., Besinger, U., Geursen, R.G.:
Ein klinisches Modell zur Regulation der humoralen Immunantwort.
In: Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr., Vol. 9
Hrsg.: F.R. Seiler, R.G. Geursen
Karger, Basel, S. 69, 1982
113. Fehr, J., Hofmann, O., Rappeler, C.H.:
Transient Reversal of Thrombocytopenia in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura by High-Dose Intravenous Gamma Globulin.
N. Engl. J. Med. 306:1254, 1982

114. Felton, H.H.:
The status of passive immunization and treatment in
pertussis by the use of human hyperimmune serum.
JAMA 128:26, 1945
115. Fine, J.H., Moullec, J., Lambin, P., Frommel, D.:
Fréquence des déficits isolés en IgA dans la
population normale.
Revue Française de Transfusion 16:269, 1973
116. Förster, P. : Klinisch anwendbare Immunglobuline im
Vergleich. Wirknachweis in vitro und im Tierversuch
verschiedener Immunchemischer Präparationen.
Dissertation, Med. Fakultät der Ludwig Maximilians-
Universität München, 1984
117. Fontana, V., et al.:
The Treatment of Infectious Asthma in Children with
Gamma Globulin. A Double Blind Controlled Study.
J. Pediatr. 62:80, 1963
118. Franke, F., Schellong, G.:
Therapie mit menschlichen Immunglobulinen.
In: Praktische Pädiatrie
Hrsg.: K.D. Bachmann
J.F. Lehmanns, München, S. 39, 1975
119. Frick, I., Stickl, H.:
Zur Pathogenese der multiplen Sklerose.
Fortschr. Med. 95:2235, 1977
120. Frick, I., Stickl, H., Zinn, K.H.:
Lymphozytentransformation bei Multipler Sklerose.
Klin. Wschr. 52:238, 1974
121. Frösner, G.G., Haas, H., Hotz, G.:
Hepatitis A antibody in commercial lots of immune
serum globulin.
Lancet I:432, 1977
122. Frommel, D., Moullec, J., Lambin, P., Fine, J.H.:
Selective serum IgA deficiency. Frequency among
15 200 French blood donors.
Vox Sang. 25:513, 1973

123. Fuller, J.M., Keyser, J.W.:
Serum immunoglobulins after surgical operation.
Clin. Chemistry 21:667, 1975
124. Funakoshi, S., Suyama, T., Hailto, R.:
Use of intravenous immunoglobulin in Japan.
In: Immunoglobulins: Characteristics and uses of
intravenous preparations.
Hrsg.: B.M. Alving, J.S. Finlayson
DHHS publications Nr. (FDA)-80-9005, p. 219, 1979
125. Funkhouser, W.L.:
The use of gamma globulin antibodies to control
chicken pox in a convalescent hospital for children.
J. Pediatr. 32:257, 1948
126. Gebala, A., Modzelewska, I.:
Zur Therapie bakterieller Infekte im Kindesalter.
Die Heilkunst 83:10, 1970
127. Geiser, C.F., Bishop, Y., Myers, M., Jaffe, N.,
Yankee, R.:
Prophylaxis of varicella in children with neoplastic
disease: comparative results with zoster immune plasma
and gamma globulin.
Cancer 35:1027, 1975
128. Gellis, S.S., McGuinness, A.C., Peters, M.:
Study on prevention of mumps orchitis by gamma
globulin.
Am. J. Med. Soc. 210:661, 1945
129. Gellis, S.S., Stokes, J.Jr., Brother, G.M., et al.:
The use of human immune serum globulin (gamma globulin)
in infectious (epidemic) hepatitis in the Mediterra-
nean theater of operations. I. Studies on prophylaxis
in two epidemics of infectious hepatitis.
JAMA 128:1062, 1945
130. Gelzayd, E.A., McCleery, J.L., Melnyk, C.S.,
Kraft, S.C.:
Intestinal malabsorption and immunoglobulin deficiency.
Arch. Intern. Med. 127:141, 1971

131. Gershon, A.A., Steinberg, S., Brunell, P.A.:
Zoster Immune globulin: A further assessment.
N. Engl. Med. 290:243, 1974
132. Geursen, R.G., Bläker, F., Kreth, W., Rieger, C.,
Schulte-Wissermann, H.:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen i.v. Immun-
globulin bei Antikörpermangelsyndrom.
Die Gelben Hefte 22:34, 1982
133. Geursen, R.G., Kroh, U., Krump, W., Scharfe, B.:
Ursachen von Nebenwirkungen bei der Anwendung von
intravenös applizierbaren Immunglobulinen.
In: Beitr. Ifusionstherapie klin. Ernähr., Vol. 9
Hrsg.: F.R. Seiler, R.G. Geursen,
Karger, Basel, S. 95, 1982
134. Gierhake, F.W.:
Die gestörte postoperative Wundheilung.
Habilitationsschrift, Med. Fakultät Gießen, 1968
135. Gierhake, F.W.:
Immunglobuline in der operativen Medizin.
Immun. Infekt. 9:162, 1981
136. Gitlin, D., Janeway, C.A., Farr, L.E.:
Studies on metabolism of plasma proteins in nephrotic
syndrome. I. Albumin, γ -globulin, and iron-binding
globulin.
J. Clin. Invest. 35:44, 1956
137. Gitlin, D., Rosen, F.S., Michael, J.G.:
Transient 19S Gamma-Globulin Deficiency in the newborn
Infant, and its Significance.
Pediatrics 31:197, 1963
138. Golba, Waluszkiewicz:
Przegl. epidem. 16:101, 1962
139. Gordon, M.Y.:
Circulating inhibitors of granulopoiesis in patients
with aplastic anemia.
Brit. J. Haematol. 39:491, 1978
140. Grady, G.F., et al.:
J. Infekt. Dis. 138:625, 1978

141. Graml, W.:
Immunglobuline bei chronisch-rezidivierenden Infekten.
Ärztl. Praxis 31:1991, 1979
142. Gravina, E., Gravina-Sanvitale, G.:
Verhalten der Serum-Immunglobuline bei Patienten mit
Antikörpermangelzuständen während und nach Verabrei-
chung von i.v.-Immunglobulin.
Minerva Pediatrica 27:1166, 1975
143. Grayston, J.I., Watten, R.H.:
Epidemic rubella in Taiwan, 1957-1958, III. Gamma
globulin in the prevention of rubella.
N. Engl. J. Med. 261:1145, 1959
144. Green, R.H., Balsamo, M.R., Giles, J.P., et al.:
Studies of the natural history and prevention of
rubella.
Am. J. Dis. Child. 110:348, 1965
145. Greenberg, M.:
Gamma globulin in pediatrics.
Med. Clin. North Am. May:602, 1947
146. Greenberg, M., Appelbaum, E., Pellitteri, O.,
Eisenstein, D.I.:
Measles Encephalitis. II. Treatment with Gamma Globulin.
J. Pediatr. 46:648, 1955
147. Greenberg, M., Pellitteri, O., Eisenstein, D.I.:
Measles encephalitis. I. Prophylactic effect of gamma
globulin.
J. Pediatr. 46:642, 1955
148. Grünblat, M.:
Beurteilung der Wirksamkeit von Gamma-Venin bei der
Behandlung von Zoster im Vergleich zur Standardtherapie.
Revista Brasil. de Med. 2:131, 1978
149. Grob, Bläker, P.J.F., Schulz, K.:
Immunfunktion und Transferfaktor.
Dtsch. med. Wschr. 98:446, 1973
150. Gronski, P., Hofstaetter, I., Kanzy, E.-J., Lüben, G.,
Seiler, F.R.:
Die S-Sulfonierung als reversible chemische Modifika-
tion von Immunglobulinen:

- In: Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr., Vol. 9
Hrsg.: F.R. Seiler, R.G., Geursen
Karger, Basel, S. 115, 1982
151. Grossman, E.B., Stewart, S.G., Stokes, J. Jr.:
Post-transfusion hepatitis in battle casualties and
study of its prophylaxis by means of human immune
serum globulin.
JAMA 129:991, 1945
152. Gryboski, J.D., Self, T.W., Clemett, A., Herskovic, T.:
Selective Immunoglobulin A deficiency and intestinal
nodular lymphoid hyperplasia: correction of diarrhea
with antibiotics and plasma.
Pediatrics 42:833, 1968
153. Gugler, E.:
Die kindlichen Thrombopenien.
In: Päd. FortbildK.
Hrsg.: E. Rossi,
Karger, Basel, Vol. 11-12, S. 143, 1964
154. Habel, K., Koprowski, H.:
Laboratory data supporting the clinical trial of
antirabies serum in persons bitten by a rabid wolf.
Bull. WHO 13:773, 1955
155. Haferkamp, O., Schlettwein-Gsell, D., Schwick, H.G.,
Störiko, K.:
Serum protein in an aging population with particular
reference to evaluation of immune globulins and anti-
bodies.
Gerontologica 12:30, 1966
156. Hammon, W.H., Coriell, L.L., Stokes, J. Jr., et al.:
Evaluation of Red Cross gamma globulin as a prophylactic agent for poliomyelitis (5 parts).
JAMA 150:739, 750, 757, 1950; 151:1272, 1953; 156:21, 1954
157. Hansl, W., Helmpel, H., Barandun, S., Lutz, O.:
Verträglichkeit eines neuen, intravenös applizierbaren
Immunglobulinpräparates und sein Effekt auf die Serum-
immunglobulinkonzentration.
Infection 10:347, 1982

158. Hansl, W., Kratzsch, G., Heimpel, H.:
Klinische Erfahrungen mit einem neuen, intravenös
applizierbaren Immunglobulin-Präparat.
Dtsch. med. Wschr. 105:1675, 1980
159. Hanson, L.Å., Björkander, J., Oxelius, U.A., Wadsworth:
Indications and Limitations of Parenteral Immunoglobu-
lin treatment: Prophylactic intramuscular Gammaglobulin.
In: Immunohemotherapy. A Guide to Immunoglobulin
Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Nydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco, p. 423, 1981
160. Hanson, L.Å., Björkander, J., Ljunggren, C.,
Oxelius, U.A., Wadsworth, C.:
Problems with use of Immunoglobulins in treatment
of immunodeficient patients.
In: Immunoglobulins: Characteristics and uses of
intravenous preparations.
Hrsg.: B.H. Alving, J.S. Finlayson
DHHS publication No. (FDA)-80-9005, p. 151, 1979
161. Hanson, L.Å., Björkander, J., Wadsworth, C., Bake, B.:
Intravenous immunoglobulin in antibody deficiency
syndromes.
Lancet I:396, 1982
162. Harner, R.H., Knerr, R.J.:
Gamma Globulin and its effect on Infection-Precipitated
Asthmatic Episodes in Children.
Ann. Allerg. 22:438, 1964
163. Hartwich, G.:
Gammaglobulin bei sekundärem Antikörper-Mangelsyndrom.
Fortschr. Med. 97:1764, 1979
164. Hasegawa, Y., Haseoka, T., Yoshitake, J., Ueda, Y.,
Senda, N.:
Versuche über die Anwendung von Gammaglobulin (Gamma-
Venin) gegen Infektionen während der Behandlung von
Leukämien.
Medical Consult. and New Remedies 8:147, 1971

165. Heinrich, R.:
Die passive Immunisierung: Einsatz von i.m. Immunglobulinen.
Umweltmedizin 1:10, 1981
166. Heinz, K., Ogriseg, M., Söser, M.:
Beschränken Sie die Therapie nicht auf Virostatika.
Med. Tribune 42:12,
167. Herxheimer, H., Meyer zum Büschenfelde, K.H.,
Pribilla, W., Herrath, D. von, Thimme, W.:
Sinn und Unsinn der Gammaglobulinanwendung.
Der Arzneimittelbrief 15:69, 1981
168. Hess, T., Stucki, P., Barandun, S., Scholtysik, G.,
Riesen, W.:
Antikörperbehandlung einer Digoxin-Intoxikation bei
einem Patienten mit Niereninsuffizienz.
Dtsch. med. Wschr. 104:1273, 1979
169. Hilman, B.C., Triplett, R.f., Crawford, L.U.,
Kittler, F.J., Mattson, D.H.:
Intracutaneous Immune Serum Globulin Therapy in
Allergic Children.
JAMA 207:902, 1969
170. Hitzig, W.H.:
Congenitale Immundefektsyndrome.
In: D. Bachmann, H. Ewerbeck, G. Joppich, Klehauer,
E. Rossi, G. Stalder: Pädiatrie in Praxis und Klinik
Bd. 2, Fischer/Thieme, Stuttgart, S. 11, 1980
171. Hitzig, W.H.:
Therapeutische Anwendung von Immunglobulinen bei
Kindern.
Blut 40:215, 1980
172. Hitzig, W.H., Müntener, U.:
Conventional Immunoglobulin Therapy.
Birth Defects: Orig. Art. Ser. 11:339, 1975
173. Hobbs, J.R.:
Immune imbalance in dysgammaglobulinemia type IV.
Lancet I:110, 1968

174. Hong, R., Good, R.A.:
Gamma globulin (IgG) therapy.
In: Pediatric therapy.
Hrsg.: H.C. Shirkey,
The C.V. Mosby Company, p. 279, 1972
175. Hoofnagle, J.H., Seeff, L.B., Bales, Z.B., Wright,
E.C., Zimmerman, H.J.:
Passive- active immunity from Hepatitis B Immune
Globulin.
Ann. Int. Med. 91:813, 1979
176. Hoofnagle, J.H., Waggoner, J.G.:
Hepatitis A and B Virus markers in immune serum
globulin.
Gastroenterology 78:259, 1980
177. Horiuchi, A.:
Doppelblindstudie zum Vergleich der klinischen Wir-
kungen von Gammaglobulin-Präparaten bei schweren In-
fektionen.
Persönliche Mitteilung der Med. Fakultät Kinki
178. Houser, H.B., Schalet, N.:
Prevention of rubella with gamma globulin.
Clin. Res. 6:281, 1958
179. Hunt, J.A., Rivlin, M.E., Subke, H.K.H.F.:
Antibiotische Lavage der Bauchhöhle bei schwerer Pe-
ritonitis.
Intensivmedizin 13:398, 1976
180. Huntley, C.C., Lyerly, A.:
Gamma-Globulin Determinations in Allergic Children
with Use of a Gel Diffusion Micromethod.
Pediatrics 31:130, 1963
181. Hsia, D.Y., Lonsway, M., Gellis, S.S.:
Gamma globulin in the prevention of infectious
hepatitis. Studies on the use of small doses in
family outbreaks.
N. Engl. J. Med. 250:417, 1954
182. Illig, H.:
Gammaglobulin als Antigen?
Münch. med. Wschr. 121:1223, 1979

183. Imbach, P., Barandun, S., Baumgartner, C., Hirt, A.,
Hofer, F., Wagner, H.P.:
High-dose intravenous gammaglobulin-therapy of
refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia
in childhood.
Helv. paediat. Acta 46:81, 1981
184. Imbach, P., Barandun, S., d'Apuzzo, V., Baumgartner,
C., Hirt, A., Morell, A., Schöni, H., Vest, H.,
Wagner, H.P.:
Intravenöses Gammaglobulin zur Behandlung der idio-
pathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) im Kin-
desalter.
Helv. paediat. Acta 46:5, 1981
185. Imbach, P., Barandun, S., Hirt, A., Wagner, H.P.:
Intravenous immunoglobulin for idiopathic thrombo-
cytopenic purpura (ITP) in childhood.
In: Immunohemotherapy. A Guide to Immunoglobulin
Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Hydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco, p. 291, 1981
186. Imbach, P., Jungi, T.W.:
Possible Mechanisms of Intravenous immunoglobulin
treatment in childhood idiopathic thrombocytopenic
purpura.
Blut 46:117, 1983
187. Inarte, P.V., Tangeo, A., Jagasia, K.H., et al.:
Effect of gamma globulin on modification of chicken
pox in children with malignant disease.
Cancer 18:112, 1965
188. Ishiguro, J., Hirano, M., Yamada, K., Imamura, K.:
Klinische Anwendung intravenösen Gammaglobulins
(Gamma-Venin) gegen Infektionen bei akuter Leukämie.
Journal of New Remedies and Clinics 21:43, 1972
189. Isliker, H., Hydegger, U.E.:
The complement system: immunopathogenetic mediator
and regulator of immunoglobulin interactions.

- In: Immunochemotherapy. A Guide to Immunoglobulin Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Nydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney, San Francisco, p. 47, 1981
190. Iwarson, S., Akelmen, J., Eriksson, E., et al.:
Hepatitis B immune globulin in prevention of hepatitis B among hospital staff members.
J. Infect. Dis. 135:473, 1977
191. Janeway, C.A.:
Use of concentrated human serum gamma globulin in prevention and attenuation of measles.
Bull. New York Acad. Med. 21:202, 1945
192. Janeway, C.A.:
The Plasma Proteins: their functions and clinical uses.
Pediatrics 2:489, 1948
193. Janeway, J.A., Merler, E., Rosen, F.S., Salmon, S., Crain, J.D.:
Intravenous Gamma Globulin; Metabolism of Gamma Globulin Fragments in Normal and Agammaglobulinemic Persons.
N. Engl. J. Med. 278:919, 1968
194. Janeway, C.A., Rosen, F.S.:
The Gamma Globulins. IV. Therapeutic Uses of Gamma Globulin.
N. Engl. J. Med. 275:826, 1966
195. Jeannet, H., Speck, B., Rubinstein, K., Pelet, B., Kummer, H.:
Autologous marrow reconstitution in severe aplastic anemia after ALG pretreatment and HL-A semiincompatible bone marrow cell transfusion.
Acta Haematol. 55:129, 1976
196. John, T.J., Ninan, C.T., Rajagopalan, M.S., et al.:
Epidemic hepatitis B caused by commercial human immunoglobulin.
Lancet I:1074, 1979

197. Joller, P.W., Barandun, S., Hitzig, W.H.:
Neue Möglichkeiten der Immunglobulin-Ersatztherapie
bei Antikörpermangel-Syndrom.
Schweiz. med. Wschr. 110:1451, 1980
198. Jouvenceaux, A.:
Prévention de l'immunisation anti-Rh.
Revue fr. Transfusion 14:39, 1971
199. Judelsohn, R.G., Meyers, J.D., Ellis, R.J., et al.:
Efficacy of zoster immune globulin.
Pediatrics 53:476, 1974
200. Karelitz, S.:
Does modified measles result in lasting immunity?
J. Pediatr. 36:697, 1950
201. Karitzky, D.:
Menschliche Immunglobuline in Prophylaxe und
Therapie.
Sozialpädiatrie 3:281, 1981
202. Katz, R., Rodriguez, J., Ward, R.:
Post-transfusion hepatitis- Effect of modified gamma
globulin added to blood in vitro.
N. Engl. J. Med. 285:925, 1971
203. Kefalides, H.A., Arana, J.A., Bazan, A., et al.:
Role of infection in mortality from severe burns.
Evaluation of plasma, gamma globulin, albumin, and
saline solution therapy in a group of Peruvian
children.
N. Engl. J. Med. 267:317, 1962
204. Kempe, C.H.:
Studies on smallpox and complications of smallpox
vaccination.
Pediatrics 26:176, 1960
205. Kempe, C.H., Berge, T.O., England, B.:
Hyperimmune vaccinal gamma globulin: Source,
evaluation, and use in prophylaxis and therapy.
Pediatrics 18:177, 1956
206. Kempe, C.H., Bowles, C., Meiklejohn, G., et al.:
The use of vaccinia hyperimmune gamma globulin in
the prophylaxis of smallpox.
Bull. WHO 25:41, 1961

207. Kirkpatrick, C.H.:
Treatment of hypogammaglobulinemia with plasma trans-
fusions.
In: Immunoglobulins: Characteristics and uses of
intravenous preparations.
Hrsg.: B.H. Alving, J.S. Finlayson
DHHS publications No. (FDA)-80-9005, p. 41, 1979
208. Kloft, M.:
Zytomegalie-Virus-Infektion.
Fortschr. Med. 101:1155, 1983
209. Klose, P.K., Stippig, G., Tymphner, K.D.:
Was ist begründet und gesichert bei der Immuntherapie
der Agammaglobulinämie (Typ Bruton)?
Dtsch. Gesellsch. Kinderheilk., Düsseldorf, Septem-
ber 1981
210. Kluge, T., et al.:
Gamma-Globulin zur Vorbeugung gegen Virus-Hepatitis.
Internat. Rev. Army, Navy, Air Force, Medical Services
(Lüttich), 36, Suppl. 5:59, 1963
211. Knodell, R., Conrad, M., Ishak, K.:
Development of chronic liver disease after acute Non-A,
Non-B post-transfusion-hepatitis - Role of gamma-
globulin prophylaxis in its prevention.
Gastroenterology 72:902, 1977
212. Knodell, R.G., Ginsberg, A.L., Conrad, M.E., Bell, C.J.:
Wirksamkeit von prophylaktisch verabreichtem Gammaglo-
bulin zur Verhütung von Transfusionshepatitiden, die
weder durch Virus A noch Virus B hervorgerufen sind.
Lancet I:557, 1976
213. Kobayashi, N., Cohya, N., Matsumoto, S.:
Clinical Trial of Sulfonated Immunglobulin Preparation
for Intravenous Administration. I. Replacement Therapy
for Primary Immunodeficiency Syndromes.
Eur. J. Paediatr. 136:159, 1981
214. Koch, F.:
Erste Erfahrungen mit Gamma-Venin, einem intravenös
injizierbarem Gammaglobulin-Präparat, in der Kinder-
heilkunde.
Dtsch. med. Wschr. 88:282, 1963

215. Kodama, H.:
Klinische Erfahrungen mit Gamma-Venin, einem Gamma-
globulin-Präparat zur intravenösen Injektion.
Shinryo to Shin-yaku 6:1891, 1969
216. Koistinen, J.:
Selective IgA Deficiency in Blood Donors.
Vox Sang. 29:192, 1975
217. Koistinen, J., Heikkilä, M., Leikola, J.:
Gammaglobulin treatment and anti-IgA antibodies in
IgA-deficient patients.
Br. Med. J. 2:923, 1978
218. Kornhuber, B.:
Intravenöse Y-Globulin-Therapie; Erfahrungen mit einer
neuartigen Präparation.
Monatsschr. Kinderheilk. 119:528, 1971
219. Kornhuber, B.:
Antikörpertiter nach intravenöser Gammaglobulintherapie.
Klin. Wschr. 51:135, 1973
220. Kornhuber, B.:
Intraglobin in der Masernprophylaxe.
Blotest-Mitteilungen 35:16, 1974
221. Kornhuber, B.:
Administration of intravenous immunoglobulin to
children with malignant diseases.
In: Immunoglobulins; Characteristics and uses of
intravenous preparations.
Hrsg.: B.M. Alving, J.S. Finlayson
DHHS publication No. (FDA)-80-9005, p. 107, 1979
222. Kornhuber, B.:
Intravenöse Immunglobulin-Langzeittherapie bei Kindern.
Monatsschr. Kinderheilk. 127:20, 1979
223. Kornhuber, B.:
Einsatz von Immunglobulinen zur unterstützenden Be-
handlung bei der zytostatischen Leukämie-therapie.
Immunglobulintherapie. Hrsg.: H. Deicher, I. Stroehmann,
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 110, 1980

224. Kornhuber, B.:
A Retrospective Study of Immunoglobulin Treatment
as Part of a Multi-Factorial Therapy in Children with
Acute Lymphatic Leukemia.
Drug. Res. 31:1930, 1981
225. Kornhuber, B., Kropp, H., Ribeiro-Ayeh, J.:
Varizellen-Prophylaxe während Immunsuppressiver Therapie.
In: Ergebnisse der Pädiatrischen Onkologie 4
Hrsg.: H. Hertl, B. Kornhuber, G. Landbeck,
Enke, Stuttgart, S. 60, 1980
226. Korns, R.F.:
Prophylaxis of German measles with immune serum
globulin.
J. Infect. Dis. 90:183, 1952
227. Krüsmann, W., Slanina, J., Schmitz, H., Nolte, S.,
Nolte, I., Stahn, R.:
Der Einfluß einer Strahlentherapie auf Isoagglutinin-
titer und Antikörpertiter gegen virale Antigene bei
Patienten mit Lymphogranulomatose.
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere
Medizin 85, 1979
228. Krugman, S., Giles, J.P., Hammond, J.:
Viral hepatitis, type B (MS2 strain). Prevention with
specific hepatitis B immune serum globulin.
JAMA 218:1665, 1971
229. Krugman, S., Ward, R.:
Demonstration of neutralizing antibody in gamma
globulin and re-evaluation of the rubella problem.
N. Engl. J. Med. 259:16, 1958
230. Kuhns, W.J., Prince, A.H., Brotman, B., Hazzi, C.,
Grady, G.F.:
A clinical and laboratory evaluation of immune serum
globulin from donors with a history of hepatitis:
attempted prevention of post-transfusion hepatitis.
Am. J. Med. Sci. 272:255, 1976
231. Kummer, D., Gaebel, G.:
Immunglobulintherapie postoperativer Infektionen bei
Risikopatienten.
Die Gelben Hefte 18:83, 1978

232. Kunz, C., Hofmann, H., Kundi, H., Hayer, K.:
Zur Wirksamkeit von FSME-Immunglobulin.
Wien. klin. Wschr. 93:665, 1981
233. Kunz, C., Hofmann, H., Sary, A.:
Der Gehalt an Antikörpern gegen Viren in einigen
Gammaglobulinpräparaten.
Wien. klin. Wschr. 89:203, 1977
234. Lammi, A.T., Iovric, V.A.:
Idiopathic thrombocytopenic purpura: an epidemiologic
study. J. Pediatr. 83:31, 1973
235. Lane, R.S., Rankin, A., Kay, H.E.H.:
Zoster immune globulin for immunosuppressed children.
Lancet I:705, 1980
236. Lang, W.:
Die Intravenöse Gamma-Globulin-Therapie.
Dtsch. med. Wschr. 89:2374, 1964
237. Leikola, J., Koistinen, J., Lehtinen, M., Virolainen, H.:
IgA-Induced anaphylactic transfusion reactions: a report
of four cases.
Blood 42:111, 1973
238. Levinsky, R.J., Malleson, P.N., Barret, H., Soothill, J.F.:
Circulating immune complexes in steroid responsive
nephritic syndrome.
N. Engl. J. Med. 298:126, 1978
239. Lillienfeld, A.M., Bross, I.D.J., Sartwell, P.E.:
Observations on an outbreak of infectious hepatitis
in Baltimore during 1951.
Am. J. Publ. Health 43:1085, 1953
240. Lindquist, L., Lundbergh, P., Maasing, R.:
Pepsin-Treated Human Gamma Globulin in Bacterial
Infections.
Vox Sang. 40:329, 1981
241. Lippincott, S.W., Korman, S., Fong, C., Stickley, E.,
Wollins, W., Hughes, W.L.:
Turnover of labelled normal gamma-globulin in
multiple myeloma.
J. Clin. Invest. 39:565, 1960
242. List, W.F.:
Sofortbehandlung des Tetanus mit hohen Dosen von
humanem Tetanusantitoxin.
Notfallmedizin 7:731, 1981

243. Lodinova, R., Jonja, V., Lanc, A.:
Experimentelle Besiedlung des Darmtraktes von Neugeborenen mit dem E. coli -Typ 083 und Untersuchungen über die Bildung von Antikörpern.
Z. f. Immun-Forsch. Allergie Klin. Immunol, 133:229, 1967
244. Lo Grippo, G.A.:
Proceedings of the 7th Int.Congr.Infect.Dis.,p. 65, 1966
245. Lo Grippo, G.A.:
Zur Verhütung der Virushepatitisübertragung durch Blut, Serum oder Plasma.
Biotest-Mitteilungen 26:23, 1969
246. Lo Grippo, G.A., Hayashi, H.:
Efficacy of Betaprone with Ultraviolet Irradiation of Hepatitis B Antigen in Human Plasma Pools.
Henry Ford Hosp. Med. Journal 21:181, 1973
247. Lundström, R.:
Complications of smallpox vaccination and their treatment with vaccinia immune globulin.
J. Pediatr. 49:129, 1956
248. Lundström, R.:
Gammaglobulin in Prophylaxe und Therapie bei Infektionskrankheiten.
M. österr. Z. Kinderheilk. 1:197, 1956
249. Lundström, R., Bergstedt, J.:
Gamma Globulin in the Prevention of Cross Infections in Hospitalized Infants.
Acta Paediatr. 49:674, 1960
250. Lundström, R., Thorén, C., Blomquist, B.:
Gamma globulin against rubella in pregnancy. II. Manifest maternal rubella in early pregnancy treated with convalescent gamma globulin: A follow-up study.
Acta Paediatr. 50:453, 1961
251. Luthardt, Th.:
Intravenöse Immunglobulinsubstitution bei Antikörpermangelsyndrom.
Dtsch. med. Wschr. 105:993, 1980
252. Mackenzie, D.L., Vlahcevic, Z.R.:
Adverse Reaction to Gamma Globulin due to Hypersensitivity to Thimerosal.
N. Engl. J. Med. 290:749, 1974

253. Malerski, U.:
Immunglobuline zur Infektionsprophylaxe.
Medical Trib. 33:7, 1977
254. Manz, R.:
Das Verhalten der Gammaglobuline bei septischen Patienten einer Intensivpflegestation.
Anaesthesist 24:322, 1975
255. Masatoshi, K.:
Clinical experiences with Gamma-Venin, a gammaglobulin preparation for intravenous injection (orig. in Japanese).
Shinryo to Shin-yaku 6:1891, 1969
256. Masuho, Y., Tomibe, K., Matsuzawa, K., Ohtsu, A.:
Development of an intravenous γ -globulin with Fc-activities. I. Preparation and characterization of S-sulfonated human γ -globulin.
Vox Sang. 32:175, 1977
257. Masuho, Y., Tomibe, K., Watanabe, T., Fukumoto, Y.:
Development of an intravenous γ -Globulin with Fc-activities. II. Reconversion of S-sulfonated human γ -Globulin into the original γ -globulin.
Vox Sang. 32:290, 1977
258. Matheson, D.S., Clarkson, T.W., Gelfand, E.W.:
Mercury toxicity (acrodynia) induced by long-term injection of gammaglobulin.
J. Pediatr. 97:153, 1980
259. Matsukara, H., Machida, S., Tamura, H., Yokota, A., Ohta, S., Kawakami, T., Kuroshima, S.:
Klinische Erfahrungen mit Gamma-Venin in Fällen von schweren Infektionen nach cardiochirurgischen Eingriffen.
Surgical Diagnosis and Treatment 18:351, 1976
260. Matsumoto, S., Kobayashi, N., Gohya, N.:
Clinical Trial of Sulfonated Immunglobulin Preparation for Intravenous Administration, II. Adverse Reactions.
Eur. J. Paediatr. 136:167, 1981
261. Matsumoto, S., Umezu, A., Nobuoka, M.:
Intravenöse Applikation von Gammaglobulin.
Jap. J. Ped. 22:1367, 1969

262. Matthes, M., Engbring, H.:
Vorzüge und Nachteile der Applikation von Fraktionen
des Blutes.
Der Internist 15:449, 1974
263. Mayr, W.R.:
Zusammenfassende Darstellung der klinischen Verträglich-
keitsprüfung verschiedener Chargen des intravenösen
Immunglobulin Human "Schwab".
Nach Angaben des Herstellers, 1978
264. McCracken, G.H. Jr., Dowell, D.L., Marshall, F.N.:
Double-blind trial of equine antitoxin and human
immune globulin in tetanus neonatorum.
Lancet I:1146, 1971
265. McMichael, A.J.:
Monoclonal antibodies in medicine.
In: Immunohemotherapy. A Guide to Immunglobulin
Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Nydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco, p. 195, 1981
266. Hease, P.J., Ochs, H.D., Wedgwood, R.J.:
Successful Treatment of Echovirus Meningoencephalitis
with Intravenous Immune Globulin Therapy in a patient
with x-linked Agammaglobulinemia.
N.Engl. J. Med. 304:1278, 1981
267. Herchant, B.:
Hybridomas: prospects for therapeutic uses.
In: Immunoglobulins: Characteristics and uses of
intravenous preparations.
Hrsg.: B.H. Alving, J.S. Finlayson
DHHS publication No. (FDA)-80-9005, p. 123, 1979
268. Hetz, J., Poppenberg, H.:
Immunglobulintherapie bei Zosterinfektionen.
Immunglobulintherapie. Springer, Berlin, Heidelberg,
New York, S. 66, 1980
269. Mietens, C.:
Therapeutische Anwendung von Gammaglobulinpräparaten
bei angeborenen Immunmangelzuständen.
Immun. Infekt. 9:170, 1981

270. Mietens, C., Bernhard, A.:
Antikörpermangelzustände bei Kindern.
Dtsch. med. Wschr. 100:455, 1975
271. Miller, M.E.:
Uses and abuses of plasma therapy in the patient
with recurrent infections.
J. Allerg. Clin. Immunol. 51:45, 1973
272. Miller, M.E., Seals, J., Kaye, R., Levitsky, L.C.:
A familial, plasma-associated defect of phagocytosis.
Lancet 1:60, 1968
273. Miller, W.V., Holland, P.V., Sugarbaker, L.,
Strober, W., Waldmann, T.A.:
Anaphylactic reactions to IgA: a difficult transfusion
problem.
Am. J. Clin. Pathol. 54:618, 1970
274. Mirick, G.S., Ward, R., McCollum, R.W.:
Modifikation of post-transfusion hepatitis by gamma
globulin.
N. Engl. J. Med. 273:59, 1963
275. Miyazaki, S., Shibata, R., Kishida, K., Gohya, N.:
Treatment of congenital agammaglobulinemia by intra-
venous Gammaglobulin with Fc Activities.
Lancet 1:283, 1978
276. Mizutani, H.:
Hypersensitivity to Thimerosal.
N. Engl. J. Med. 289:1424, 1973
277. Möse, R.J.:
Probleme der Zecken-Enzephalitis.
Das öffentliche Gesundheitswesen 42:389, 1980
278. Mohammed, I., Barracough, D., Holbrow, E.J.,
Ansell, B.M.:
Effect of penicillamine therapy on circulating immune
complexes in rheumatoid arthritis.
Ann. rheum. Dis. 35:458, 1976
279. Mondorf, A.W., Duswald, K.H.:
Intravenous immunoglobulin in high-risk patients:
efficacy and tolerance of long-term administration.
In: Immunoglobulins: Characteristics and uses of
intravenous preparations.

- Hrsq.: B.H. Alving, J.S. Finlayson
DHHS publication No. (FDA)-80-9005, p. 37, 1979
280. Mondorf, A.W., Schaffstein, A., Fischer, M.:
Die Bedeutung der Opsonisierung in der antimikrobiellen Abwehr und ihre therapeutischen Konsequenzen.
Klinische Anästhesiologie und Intensivmedizin 12:49, 1976
281. Mondorf, A.W., Simon, B., Fischer, M., Mitron, P.S., Martin, H.:
Immunglobulintherapie von Herpes-Erkrankungen.
Biotech-Mitteilungen, Sonderheft 4, 1977
282. Mondorf, A.W., Stephan, W., Uthemann, H., Schuppan, D., Lissner, R.:
A Clinical Study of the Tolerance and Safety of a β -Propiolactone-treated Immunglobulin.
Drug. Res. 31:1928, 1981
283. Moore, G.E., Sandberg, A., Ames, D.B.:
Experimental and clinical adventures with large dose of γ - and other globulines as anticancer agents.
Surgery 41:972, 1959
284. Morell, A.:
Zur Therapie der Sepsis: Dialyse und Einsatz von Immunglobulinen.
Die Gelben Hefte 21:176, 1981
285. Morell, A., Barandun, S.:
Substitution mit Immunglobulinen bei primärem Antikörpermangelsyndrom.
Beitr. Infusionstherapie klin. Ernährung, Vol 9,
Hrsq.: F.R. Seiler, R.G. Geursen, Karger, Basel, S. 16, 1987
286. Morell, A., Schürch, B., Ryser, D., Hofer, F., Skvaril, F., Barandun, S.:
In vivo behaviour of gamma globulin preparations.
Vox Sang. 38:272, 1980
287. Morell, A., Skvaril, F., Barandun, S.:
IgG-Subklassen der menschlichen Immunglobuline.
Hrsq.: Karger, Basel, München, Paris, London, New York, Sydney, 1975

288. Morell, A., Skvaril, F.:
Struktur und biologische Eigenschaften von Immun-
globulinen und -Globulin-Präparaten. II. Eigen-
schaften von -Globulin-Präparaten.
Schweiz. med. Wschr. 110:80, 1980
289. Morell, A., Terry, W.-D., Waldmann, T.A.:
Metabolic properties of IgG subclasses in man.
J. Clin. Invest. 49:673, 1970
290. Morris, D., McDonald, J.C.:
Failure of hyperimmune gamma globulin to prevent
whooping cough.
Arch. Dis. Child. 32:236, 1967
291. Mozen, H.M., Schroeder, D.D., Cabasso, V.J.:
Ein neues Immunserumglobulinpräparat zur intravenösen
Verabreichung.
Drug. Res. 30:1484, 1980
292. MRC Working Party on Hypogammaglobulinaemia
Hypogammaglobulinaemia in the United Kingdom.
Medical Research Council, Special Report Ser. No. 310,
Her Majesty's Stationery Office, 1971
293. Mueller-Eckhardt, C., Kuenzlen, E., Thilo-Körner, D.,
Pralle, H.:
High-Dose Intravenous Immunoglobulin for post-trans-
fusion purpura.
N. Engl.J.Med. 308:287, 1982
294. Murali, G. von, Sidiropoulos, D.:
Intravenous Ig substitution therapy in the treatment
of septicemia in preterm neonates.
In: Immunohemotherapy. A Guide to Immunoglobulin
Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Nydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco, p. 313, 1981
295. Najjar, V.A.:
The clinical and physiological aspects of tuftsin
deficiency syndromes exhibiting defective phago-
cytosis.
Klin. Wschr. 57:751, 1979

296. Nanning, W.:
Prophylactic effect of anti-vaccinia gamma globulin
against post-vaccinial encephalitis.
Bull. WHO 27:317, 1962
297. Neequaye, J., Nkrumah, F.K.:
Failure of intrathecal antitetanus serum to improve
survival in neonatal tetanus.
Arch. Dis. Child. 58:276, 1983
298. Nejedl, Z.:
Über den Einfluß wiederholter Gaben von γ -Globulin
auf die Immunkörperbildung bei Säuglingen.
Monatsschr. Kinderheilk. 115:333, 1967
299. Nelson, R.D., Simmons, R.L.:
Transferfactor activity in vitro.
Fed. Proc. 34:978, 1975
300. Neu, I.:
Einsatz von Immunglobulinen auf neurologischer Inten-
sivstation.
Die Gelben Hefte 17:164, 1977
301. Neu, I.:
Der therapeutische Wert von Immunglobulinen bei In-
fektionen des Zentralnervensystems.
Med. Klin. 75;Nr. 15:554, 1980
302. Neu, I.:
Einsatz von Immunglobulinen bei Infektionen des
Zentralnervensystems.
Die Gelben Hefte 23:64, 1983
303. Neu, I., Kreuter, F., Prosiegel, M., Pfaffenrath, V.,
Autenrieth, W., Bauer, H.:
Liquorgängigkeit von therapeutischen Immunglobulinen
der IgG-Klasse bei infektiös-entzündlichen Erkrankun-
gen des ZNS.
Fortschr. Med. 99:1719, 1981
304. Neu, I.S., Pelka, R.B.:
Immunglobuline bei bakteriellen und viralen Meningi-
tiden. Ergebnisse einer kontrollierten und randomi-
sierten Studie Intravenöser und Intrathekaler Appli-
kation.
Fortschr. Med. 100:802, 1982

305. Neu, I., Pfaffenrath, V., Pelka, R.B.:
Klinische und statistische Untersuchungen über den
therapeutischen Wert von Intrathekal injizierten
Immunglobulinen bei infektiös-entzündlichen Erkrank-
ungen des zentralen Nervensystems.
Therapiewoche 30:3024, 1980
306. Hewland, A.C., Treleaven, J.G., Minchinton, R.M.,
Waters, A.H.:
High-Dose Intravenous IgG in adults with autoimmune
Thrombocytopenia.
Lancet I:84, 1983
307. Nicholls, A.J., Brown, C.B., Edward, H., Cuthbertson,
B., Yap, P.L., McClelland, D.B.L.:
Hyperimmune immunoglobulin for cytomegalievirus in-
fections.
Lancet I:532, 1983
308. Nolte, H.F., Pirofsky, B., Gerritz, G.A., Golding, B.:
Intravenous immunoglobulin therapy for antibody de-
ficiency.
Clin. Exp. Immunol. 36:237, 1979
309. Ochs, H.D., Buckley, R.H., Iller, I.L., Fischer, S.H.,
Wedgwood, R.J., Ashman, R.F., Krautman, H.J., Stiehm,
E.R., Ammann, A.J., Wara, D.W.:
Intravenous immunoglobulin therapy of patients with
primary immunodeficiency syndromes: efficacy and
safety of a new modified immune globulin preparation.
In: Immunoglobulins: Characteristics and uses of
intravenous preparations.
Hrsg.: B.M. Alving, J.S. Finlayson
DHHS publication No. (FDA)-80-9005, p. 9, 1979
310. Ochs, H.D., Fischer, S.H., Wedgwood, R.J.:
Modified Immune Globulin: Its Use in the Prophylactic
Treatment of Patients with Immune Deficiency.
J. Clin. Immun. 2:22, 1982
311. Ochs, H.D., Pirofsky, B., Ronsell, R.H., Buckley, R.H.,
Fischer, S.H., Anderson, C.J., Wedgwood, R.J.:
Unschädlichkeit von Intravenös verabreichtem Immunglo-
bulin in 10 % Maltose, und Aufnahme seitens der Patienten.
Lancet II:(8205) 1158, 1980

312. Okoh, O.:
Gamma-Venin bei bakterieller Meningitis im Kindesalter.
Die Gelben Hefte 14:32, 1974
313. Okoh, O.:
Eitrige Meningitiden: Intrathekale und intravenöse
Immunglobulintherapie.
Die Gelben Hefte 19:74, 1979
314. Ordman, C.W., Jennings, C.G. Jr., Janeway, C.A.:
Chemical, clinical and immunological studies on the
products of human plasma fractionation. XII. The use
of concentrated normal human serum gamma globulin
(human immune serum globulin) in the prevention and
attenuation of measles.
J. Clin. Invest. 23:541, 1944
315. O'Reilly, R.J., Reichl, L., Gold, J., Kirkpatrick, D.,
Dinsmore, R., Kapoor, N., Condie, R.:
A randomized trial of intravenous hyperimmune globulin
for the prevention of cytomegalievirus infections
following marrow transplantation: preliminary results.
Transplantation proceedings 15:1405, 1983
316. Petrilli, F.L., Crovari, P., De Flora, S.:
Hepatitis B in subjects treated with a drug containing
immunoglobulins.
J. Infekt. Dis. 135:252, 1977
317. Pharmazeutische Werke Pfrimmer & Co
Nach Angaben des Herstellers, 1981
318. Pillars de Pilar, C.E., Deixler, E., Gruber, N.,
Kastner, H.:
Einfluß von Serumkonserven auf die Serum- und Blut-
bakterizidie.
Immunglobulintherapie. Hrsg.: H. Delcher, I. Stroehmann
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 30, 1980
319. Pineda, A.A., Taswell, H.F.:
Transfusion Reactions Associated with Anti-IgA Anti-
bodies: Report of Four Cases and Review of the
Literature.
Transfusion 15:10, 1975

320. Pirofsky, B., Anderson, C.J., Bardana, E.J.:
Therapeutic and detrimental effects of intravenous immunoglobulin therapy.
In: Immunoglobulins: Characteristics and uses of intravenous preparations.
Hrsg.: B.M. Alvin, J.S. Finlayson
DHHS publication No. (FDA)-80-9005, p. 15, 1979
321. Pirofsky, B., Campbell, S.M. Montanaro, A.:
Individual Patient Variations in the Kinetics of Intravenous Immune Globulin Administration.
J. Clin. Immun. 2:7, 1982
322. Plassmann, E.:
Immuntherapie bei chronischen Atemweginfekten.
Ärztl. Praxis 30:221, 1978
323. Plassmann, E.:
Infektanfälligkeit: Was steckt dahinter? Bei therapieresistenten Atemwegsinfektionen lohnt sich ein Versuch mit Immunglobulinen.
Ärztl. Praxis 28:1089, 1982
324. Plassmann, E., Geering, H.:
Was tun bei rezidivierenden Harnwegsinfekten? Antikörpergabe führt zu guten Ergebnissen, wenn die Immunabwehr defekt ist.
Ärztl. Praxis 34:2433, 1982
325. Pollack, S., Cunningham, C., Smithwick, E.M., Barandun, S., Good, R.A.:
High-Dose Intravenous Gamma Globuline for autoimmune neutropenia.
N. Engl. J. Med. 307:253, 1982
326. Preiksaitis, I.V., Rosno, S., Rasmussen, L., Merigan, T.L.:
Cytomegalovirus Infection in Heart Transplant Recipients: Preliminary Results of a Controlled Trial of Intravenous Gamma Globulin.
J. Clin. Immun. 2:36, 1982
327. Prince, A.M., Szmuness, W., Maum, M.K., et al.:
Hepatitis B immune globulin: Final report of a controlled multicenter trial of efficacy in prevention of dialysis associated hepatitis.
J. Infect. Dis. 137:131, 1978

328. Prince, A.M., Szmuness, W., Woods, K.R., Grady, G.F.:
Antibody against serum-hepatitis antigen.
N. Engl. J. Med. 285:933, 1971
329. Probst, H., Fabian, W.:
Zum Einsatz von Immunglobulinen als Frühtherapie
nach Rektumexstirpation.
Münch. med. Wschr. 121:1227, 1979
330. Rambar, A.C.:
Mumps: Use of convalescent serum in the treatment
and prophylaxis of orchitis.
Am. J. Dis. Child. 71:1, 1946
331. Redecker, A.G., Mosley, J.W., Goche, D.J., et al.:
Hepatitis B immune globulin as a prophylactic
measure for spouses exposed to acute type B hepatitis.
N.Engl.J. Med. 293:1055, 1975
332. Redner, B., Markow, H.:
Effects of Minute Doses of Gamma Globulin in
Children with Active Allergic Manifestations.
JAMA 185:692, 1963
333. Reed, D., Brown, G., Merrick, R., et al.:
A mumps epidemic on St. George Island, Alaska.
JAMA 199:967, 1967
334. Richling, B.:
Erfahrungen mit der intrathekalen Gammaglobulin-
therapie.
Der Nervenarzt 48:449, 1977
335. Riehm, H., Gadner, H., Welte, K.:
Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten
lymphoblastischen Leukämie des Kindes : Erfahrungs-
bericht nach 6 Jahren.
Klin. Pädiatr. 189:89, 1977
336. Riesen, W.:
Struktur und biologische Eigenschaften von Immunglo-
bulinen und γ -Globulin-Präparaten. I. Struktur und
Funktion von Immunglobulinen.
Schweiz. med. Wschr. 110:74, 1980

337. Ring, J., Duswald, K.H.:
Probleme der intravenösen Gammaglobulintherapie.
Klin. Wschr. 58:797, 1980
338. Römer, J., Morgenthaler, J.-J., Scherf, R., Skvaril, F.:
Characterization of various immunoglobulin Preparations for intravenous application. Protein Composition and Antibody Content.
Vox Sang. 42:62, 1982
339. Ronneberger, H., Vollerthun, R., Zwisler, O.:
Intrazelluläre Verteilung von intravenös verabreichtem homologen Immunglobulin in der Leber.
Die Gelben Hefte 18:156, 1978
340. Rosenberg, D., Triauf, R., Monnet, P., Longin, B.:
Les Gammaglobulines Intraveineuses en Thérapeutique.
Pédiatrie 26:723, 1971
341. Ross, A.H. ;
Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin.
N. Engl. J. Med. 267:369, 1962
342. Rossi, V.C.:
Die Bewertung der Wirksamkeit von intravenös applizierbarem Immunglobulin bei der Behandlung von Nasern und Bronchopneumonie.
Revista Brasil. de Med. 6:367, 1978
343. Rossipal, L.:
Zur intravenösen Gammaglobulin-Therapie beim Antikörpermangelsyndrom Typ Bruton.
Wien. Med. Wschr. 128:240, 1978
344. Rothfelder, U., Neu, I.:
Die Anwendung von Intraglobin bei multipler Sklerose (MS). Vorläufiges Ergebnis nach einjähriger Behandlungszeit.
Immunglobulintherapie. Hrsg.: H. Deicher, I. Stroehmann
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S.69, 1980
345. Rothfelder, U., Neu, I., Pelka, R.:
Therapie der Multiplen Sklerose mit Immunglobulin G.
Münch. med. Wschr. 124:74, 1982

346. Rubbo, S.D., Suri, J.C.:
Passive immunization against tetanus with human
immune globulin.
Br. Med. J. 2:79, 1962
347. Rubinstein, H.N.:
Studies on human tetanus antitoxin.
Am. J. Hyg. 76:276, 1962
348. Sany, J., Clot, J., Bonneau, M.:
In vivo immunomodulating effect of human placenta-
eluted gammaglobulin in rheumatoid arthritis.
In: Immunohemotherapy. A Guide to Immunoglobulin
Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Nydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco, p. 261, 1981
349. Sany, J., Clot, J., Bonneau, M., Andary, M.:
Immunomodulating effect of human placenta eluted
gamma globulins in rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheuma 25:17, 1982
350. Sasaki, I., Koji, R., Teramoto, K., Chin, Z.,
Tashiro, K., Masuda, F.:
Behandlung von Infektionen in der Urologie, gemein-
same Anwendung von Gamma-Venin mit Antibiotika.
Modern Clinical Medicine 5:859, 1978
351. Savilahti, E., Pelkonen, P., Visakorpi, J.K.:
IgA deficiency in children. A clinical study with
special reference to intestinal findings.
Arch. Dis. Childh. 46:665, 1970
352. Schade, G.:
Einsatz von Gamma-Venin bei Bronchopneumonien.
Die Gelben Hefte 15:79, 1975
353. Schäfer, K.:
Immunglobulin-Therapie bei chronisch rezidivieren-
den Atemwegsinfektionen in der kinderärztlichen Praxis.
Kinderarzt 11:554, 1980
354. Schaeffer, M., Toomey, J.A.:
Failure of gamma globulin to prevent varicella.
J. Pediatr. 33:749, 1948

355. Schedel, I.:
Intravenöse Immunglobulinsubstitution (bei Patienten mit multiplem Myelom und Morbus Waldenström mit sekundärem Antikörpermangelsyndrom).
Therapiewoche 32:4345, 1982
356. Schedel, I.:
Intravenöse Immunglobulin-Substitution bei sekundärem Antikörpermangelsyndrom.
Diagnostik & Intensivtherapie 7:254, 1982
357. Schedel, I.:
Intravenöse Immunglobulin-Substitution bei Patienten mit multiplem Myelom, Morbus Waldenström und chronischer lymphatischer Leukämie mit sekundärem Antikörpermangelsyndrom.
In: Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr., Vol. 11
Hrsg.: R.E. Schmidt, I. Stroehmann
Karger, Basel, S. 52, 1983
358. Schedel, I., Plaumann, G., Bodenstein H., Anagnou, I., Baruth, B., Peest, D., Delcher, H., Geursen, R.G.:
Hochdosierte Immunglobulin-Therapie der chronischen idiopathischen thrombozytopenischen Purpura bei Erwachsenen.
In: Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr. Vol. 9
Hrsg.: F.R. Seiler, R.G. Geursen
Karger, Basel, S. 60, 1982
359. Schmidt, R.E., Budde, U.:
Erfolgreiche Behandlung von Immunthrombopenien mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen.
In: Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr. Vol. 11
Hrsg.: R.E. Schmidt, I. Stroehmann,
Karger, Basel, S. 73, 1983
360. Schmidt, R.E., Budde, U., Schäfer, G., Stroehmann, I.:
High-Dose Intravenous Gammaglobulin for Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.
Lancet II:475, 1981

361. Schmidt, R.E., Lüttkenhorst, M., Hartlapp, I.H., Illiger, H.J., Stroehmann, I.:
Prophylaktische Gabe von Immunglobulinen bei aggressiv
chemotherapierten Patienten mit Bronchialkarzinomen.
In: Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr. Vol. 11
Hrsg.: R.E. Schmidt, I. Stroehmann
Karger, Basel, S. 59, 1983
362. Schmidt, R.E., Stroehmann, I., Hartlapp, I.H., Illiger, H.J.:
Wert der prophylaktischen Gabe von Immunglobulin
bei aggressiver Chemotherapie.
Immunglobulintherapie. Hrsg.: H. Deicher, I. Stroehmann
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 116, 1980
363. Schneider, W., Kaiser, P.E.:
Immunglobulin vom Menschen - Anforderungen an seine
Unschädlichkeit und Wirksamkeit.
Immun. Infekt. 9:157, 1981
364. Schneider, W., Ziegler, G.B.:
Prophylaktischer und therapeutischer Einsatz von
Gammaglobulin.
Diagnostik und Intensivtherapie 9:31, 1976
365. Schnotz, H., Ryser, D.H., Barandun, S., Eckmann, L.:
Prophylaxe und Therapie mit Immunglobulin SRK.
Helv. chir. Acta 46:111, 1979
366. Schober, A.:
Passive Immunprophylaxe der Hepatitis B.
Bundesgesundhbl. 21:372, 1978
367. Schollmeyer, R., Wolf, H.:
Über die Hepatitisprophylaxe mit Gammaglobulin.
Med. Klin. 58:878, 1963
368. Schonholtz, G.J., Borgia, C.A., Ritchey, S.J.:
The Combined Use of Gamma Globulin and Broad-
Spectrum Antibiotics in the Treatment of Osteo-
myelitis.
Antibiotics Annual 1958-1959:635

369. Schubert, G.:
Erfahrungen in der prophylaktischen Anwendung von
Human-Gammaglobulin "Dessau" bei Hepatitis epidemica.
Dtsch. Gesundheitswesen 31:1431, 1961
370. Schultze, H.E., Schwick, G.:
Über neue Möglichkeiten intravenöser Gammaglobulin-
Applikation.
Dtsch. med. Wschr. 87:1643, 1962
371. Schumacher, K.:
Immunologische Aspekte bei der Behandlung von septi-
schen Krankheitszuständen.
Intensivmed. 16:135, 1979
372. Schumacher, K., Maerker-Alzer, G., Kleinau, Th.,
Hügel, W., Dalichau, H., Dienst, C., Mitrenga, D.:
Passive Immunprophylaxe der Posttransfusionshepatitis
durch Immunglobulin-Präparationen.
Dtsch. med. Wschr. 107:1459, 1982
373. Schwander, D., Wegmann, A.:
Substitutive Therapie durch intravenöse Infusionen
von Standard- γ -Globulinen bei septischen Zuständen.
Schweiz. med. Wschr. 103:1184, 1973
374. Schwenk, H.Z., Baenkler, H.W.:
Effect of gammaglobulin injection on circulating
immune complexes in various diseases.
Eur. J. Pediatr. 131:43, 1979
375. Schwick, H.G.:
A Survey of the Production of Plasma Derivatives for
Clinical Use.
Vox Sang. 23:82, 1972
376. Schwick, H.G., Becker, W.:
In: Current problems in Immunology.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1969
377. Schwick, H.G., Fischer, J., Gelger, H.:
Human IgA- and IgM-globulins for Clinical Use.
Progr. Immunobiol. Standard 4:86, 1970

378. Scialom, A.:
De l'utilisation des gamma globulines intra veineuses.
A propos de 92 observations Pédiatriques.
Dissertation, Med. Fakultät Marseille, 1975
379. Sedlacek, H.H., Ax, W., Seiler, F.R.:
Concepts for the clinical use of F(ab), instead of intact.
Proceedings of the 4th Int. Congr. of Immunology,
Paris; 1.2.23, 1980
380. Seef, L.B., Wright, E.C., Zimmermann, H.J., et al.:
Type B Hepatitis after Needle-Stick Exposure:
Prevention with Hepatitis B Immune Globulin.
Ann. Int.Med. 88:285, 1978
381. Seef, L.B., Zimmermann, H.J., Wright, E.C., et al.:
A randomized, double blind controlled trial of the
efficacy of immune serum globulin for the prevention
of post transfusion hepatitis.
Gastroenterology 72:111, 1977
382. Seifert, J., Fateh-Moghadam, A., Hopf, U., Land, W.,
Brendel, W., Lob, G.:
Die Antigeneliminationstechnik beim Hund.
Z. Ges. Exp. Med. 156:157, 1971
383. Sharp, J.C.H., Fletcher, W.B.:
Experience of antivaccinia immunoglobulin in the
United Kingdom.
Lancet I:656, 1973
384. Shibata, K., Kato, I., Fujii, M.:
Clinical Effects of Gamma-Globulin for Surgical
Infections Resistant to Antibiotics.
Nagoya Med.J. 16:247, 1971
385. Siber, G.R., Schur, P.H., Aisenberg, A.C., Weltzman,
S.A., Schiffmann, G.:
Correlation between Serum IgG-2 Concentrations and the
antibody response to bacterial polysaccharide antigens.
N. Engl. J. Med. 303:178, 1980
386. Sidiropoulos, D., Böhme, U., Murali, G. von, Morell, A.,
Barandun, S.:
Immunglobulinsubstitution bei der Behandlung der neo-
natalen Sepsis.
Schweiz. med. Wschr. 111:1649, 1981

387. Silva, I.C., Sette, H., Antonacio, F., Lopes, J.D.:
Revta Inst. Med. trop. S. Paulo, 19:352, 1977
388. Skvaril, F., Theilkas, L., Probst, M., Morell, A.,
Barandun, S.:
IgG Subclass Composition and Immunochemical Characteristics of Plasmin-Treated Human γ -Globulin.
Vox Sang. 30:334, 1976
389. Smith, G.N., Griffiths, B., Mollison, D., Mollison, P.L.:
Uptake of IgG after intramuscular and subcutaneous
Injection.
Lancet I:1208, 1972
390. Smith, R.T.:
Response to active immunization of human infants
during the neonatal period.
Ciba Foundation Symposium on Cellular Aspects of
Immunity, J. & A. Churchill Ltd., London, 1960
391. Smith, T.W., Haber, E., Yeatman, L., Butler, V.P.:
Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab
Fragment of digoxin-specific antibodies.
J. Med. 294:45, 1976
392. Solomon, A., Waldmann, T.A., Fahey, J.L.:
Metabolism of normal 6,6 S γ -Globulin in normal
subjects and in patients with macroglobulinemia
and multiple myeloma.
J. Lab. clin. Med. 62:1, 1963
393. Soothill, J.F.:
Reactions to immunoglobulin.
Medical Research Council Special Report Ser. 130, 1971
394. Soothill, J.F., Levinsky, R.J.:
Antigen-antibody complexes in health and disease.
In: Immunohemotherapy. A Guide to Immunoglobulin
Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Nydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco, p. 371, 1981

395. South, M.A., Cooper, M.D., Wollheim, F.A., Hong, R.,
Good, R.A.:
The IgA system. I. Studies of the transport and
immunochemistry of IgA in the saliva.
J. Exp. Med. 123:615, 1966
396. Spilles, C.:
Herstellung und Eigenschaften eines neuen chemisch
modifizierten i.v. Immunglobulins: Polyglobin.
In: Beitr. Infusionstherapie klin. Ernähr. Vol. 11
Hrsg.: R.E. Schmidt, I. Stroehmann
Karger, Basel, S. 26, 1983
397. Stampfli, K., Spengler, G.A., Barandun, S., Riva, G.:
Die Therapie bakterieller Infektionen mit γ -Globulin-
Präparaten.
Helv. med. Acta 26:424, 1959
398. Stangel, W., Delcher, H.:
Ein Beitrag zur Bestimmung der Halbwertszeit von
Intraglobin.
Biotech-Mitteilungen 29:59, 1972
399. Statz, A., Wenzel, D., Felgenhauer, K.:
Blut-Liquor-Schranke und lokale Immunantwort im Ver-
lauf von Meningitiden im Kindesalter.
Neuropädiatrie 10:281, 1979
400. Steen, J.A.:
Gamma globulin in preventing infections in premature
Infants.
Arch. Pediatr. 77:291, 1960
401. Stehr, K.:
Zur Therapie des Antikörpermangel-Syndroms.
Fortschr. Med. 90:977, 1972
402. Stephan, W.:
Hepatitis-Free and Stable Human Serum for Intravenous
Therapy.
Vox Sang. 20:442, 1971
403. Stickl, H., Holzner, A., Plassmann, E.:
IgG erfolgreich bei Inhalationsallergosen.
Ärztl. Praxis 31:2513, 1979

404. Stickl, H., Plassmann, E.:
Die Behandlung von Inhalations-Allergien mit Gamma-globulinen.
Ärztl. Praxis 34:2320, 1982
405. Stiehm, E.R.:
Passive immunization.
In: Textbook of Pediatric Infectious disease, Vol. II
Hrsg.: R.D. Feigin, J.D. Cherry, W.B. Saunders Company
Philadelphia, London, Toronto, Sydney, p. 1756, 1981
406. Stiehm, E.R.:
Plasma therapy: an alternative to gamma globulin injections in immunodeficiency.
Birth Defects: Orig. Art. Ser. 11:343, 1975
407. Stiehm, E.R.:
Standard and Special Human Immune Serum Globulins as Therapeutic Agents.
Pediatrics 63:301, 1979
408. Stiehm, E.R., Kobayashi, R.H.:
Present and future use of immune globulins in newborn infants.
In: Immunoglobulins: Characteristics and uses of intravenous preparations
Hrsg.: B.M. Alving, J.S. Finlayson
DHHS publication No. (FDA)-80-9005, p. 89, 1979
409. Stokes, J. Jr.:
Recent studies in prevention of certain infectious diseases, Rhode Island M.J. 24:423, 1946
410. Stokes, J. Jr.:
Use of gamma globulin from large pools of adult blood plasma in certain infectious diseases.
Ann. Int.Med. 26:353, 1947
411. Stokes, J.Jr.:
Passive-active immunization in certain diseases that produce permanent immunity.
N. Engl.J. Med. 225:943, 1956
412. Stokes, J. Jr., Maris, E.P., Gellis, S.S.:
Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XI. The use of concentrated normal human serum in the prophylaxis and treatment of measles.
J. Clin. Invest. 23:531, 1944

413. Stokes, J.Jr., Heffe, J.R.:
The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin.
JAMA 127:144, 1945
414. Stone, H.H., Graber, C.D., Martin, J.D.Jr.:
Evaluation of gamma globulin for prophylaxis against burn sepsis.
Surgery 58:810, 1965
415. Strasser, B.:
Folgerscheinungen der Splenektomie und Vermeidung ihrer negativen Auswirkungen durch alternative Therapemaßnahmen, unter besonderer Berücksichtigung der Replantation von Milzgewebe.
Dissertation, Med. Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München, 1983
416. Sz , W., Prince, A.H., Goodman, M., Ehrlich, C., Pick, R., Ansari, M.:
Hepatitis B immune serum globulin in prevention of nonparenterally transmitted hepatitis B.
N. Engl. J.Med. 290:701, 1974
417. Tajima, A., Imaizumi, T., Tokoro, T., Sakakibara, H., Inoue, Y., Ohta, K., Takahashi, S., Iijima, S.:
Klinische Erfahrung und Erörterung über die Anwendung von I.v.-Gammaglobulin gegen verschiedene in der plastischen Chirurgie vorkommende Infektionen.
Orthopedic Surgery 27:207, 1976
418. Takl, N., Inoue, M., Shimizu, M., Sakurai, M., Izawa, M.:
Wirksamkeit von Gamma-Venin gegen Infektionen bei leukämischen Kindern.
The Clinical Report 5:1195, 1978
419. Tata, P.S., Werner, F.:
Therapie mit Intraglobin bei Kindern.
Blotest-Mitteilungen 35:18, 1974
420. Territo, M.C. for the UCLA Bone Marrow Transplantation Team:
Autologous bone marrow repopulation following high dose cyclophosphamide and allogeneic marrow transplantation in aplastic anaemia.
Brit. J. Haematol. 36:305, 1977

421. Thorley, J.D., Holmes, R.K., Kaplan, J.M., McCracken, G.H., Sanford, J.P.:
Passive Transfer of Antibodies of Maternal Origin
From Blood To Cerebrospinal Fluid in Infants.
Lancet I:651, 1975
422. Tomasi, T.B., Bienenstock, J.:
Secretory immunoglobulins.
Adv. Immunol. 9:1, 1968
423. Trimble, G.X.:
Attenuation of chicken pox with gamma globulin.
Can. Med. Assoc. J. 77:697, 1957
424. Tunn, U., Brandstätter, P.:
Einsatz von Gamma-Venin bei obstruktiver Pyelonephritis.
Die Gelben Hefte 15:122, 1975
425. Tympner, K.D.:
Das Antikörpermangel-Syndrom im Kindesalter und seine
Behandlung.
Münch. med. Wschr. 48:2528, 1967
426. Tympner, K.D.:
Zur Therapie mit Immunglobulinen (IgG, IgA und IgM)
im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 118:331, 1970
427. Tympner, K.D.:
Immuntherapie mit Intravenösen Immunglobulinen.
Biotest-Mitteilungen 37:41, 1979
428. Tympner, K.D., Brückner, W., Marget, W.:
Quantitative Bestimmungen der Immunglobuline (IgA
und IgM) im Serum neugeborener Kinder nach passiver
Zufuhr.
Mschr. Kinderheilk. 117:601, 1969
429. Tympner, K.D.:
Prophylaxe und Therapie mit Spezial-Immunglobulin-Präpa-
raten (IgM- und IgA-Konzentrate) im Kindesalter.
In: Immunglobuline, Prophylaxe und Therapie.
Hrsg.: J. Schneider, H. Weitzel, Die Medizinische Ver-
lagsgesellschaft mbH, Marburg, S. 33, 1974
430. Tympner, K.D., Stephan, W., Linderkamp, O.:
Intravenöse IgM-Applikation.
Mschr. Kinderheilk. 123:400, 1975

431. Tymptner, K.D., Strauch, L., Marget, W., Patat, I.:
Quantitative Bestimmungen der IgG, IgA und IgM in
Serum eines A-Gammaglobulinämie-Patienten vor und
nach Gammaglobulin-Substitution.
Klin. Wschr. 48:485, 1970
432. Uchino, J.:
Klinische Erfahrungen mit Gamma-Venin in der pädiatri-
schen Chirurgie.
Geka Shinryo 17:569, 1975
433. Udagawa, Y., Hayashi, S., Izumi, S., Hirao, K.,
Sumida, Y.:
Klinische Anwendung von i.v.-Gammaglobulin (Gamma-
Venin) bei antibiotikaresistenten Infektionen nach
gynäkologischen Operationen.
The World of Obstetrics and Gynecology 8:791, 1976
434. Ugazio, A.G., Duse, M., Re, R., Marzili, G., Burgio, G.R.:
Subcutaneous infusion of gammaglobulins in management
of agammaglobulinemia.
Lancet I:226, 1982
435. Urquhart, G.E.D., Crawford, R.J., Wallace, J.:
Trial of high-titre human rubella immunoglobulin.
Br. Med. J. 1978, 2:1331, 1978
436. Valdimarsson, H.:
Transferfactor, Clinical Application.
In: Progr. Immunol, Hrsg.: L. Brent, E. Molborow,
Amsterdam 1974
437. Van der Meer, J.W.M., Van Furth, R., Roord, J.:
Subcutaneous administration of gammaglobulin.
In: Immunohemotherapy. A Guide to Immunoglobulin
Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Nydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco, p. 441, 1981
438. Vivell, O.:
Die Immunglobuline in den ersten Lebensjahren.
Arch. Kinderheilk. 181:211, 1970

439. Vyas, G.N., Fudenberg, H.H.:
Immunobiology of human anti-IgA: a serologic and immunogenetic study of immunization to IgA in transfusion and pregnancy.
Clin. Genet. 1:45, 1970
440. Vyas, G.N., Fudenberg, H.H., Claman, H.N.:
Human anti-IgA associated with transfusion reactions (abstract).
In: International Society of Hematology, 12th. Abstracts of the Simultaneous Sessions, New York, p. 129, 1968
441. Vyas, G.N., Perkins, H.A., Fudenberg, H.H.:
Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA.
Lancet II:312, 1968
442. Vyas, G.N., Perkins, H.A., Yang, J.M., Basantani, G.K.:
Healthy blood donors with selective absence of immunoglobulin A: Prevention of anaphylactic transfusion reactions caused by antibodies to IgA.
J. Lab. clin. Med. 85:838, 1975
443. Wadsworth, C.:
Kommentar über ungespaltenes Human-7S-Immunglobulin zur intravenösen Applikation.
Vox Sang. 31:394, 1976
444. Wahlen, W., Graf, H., Nienhaus, K.M., Müller, J.:
Untersuchungen zur Thrombozytenmorphologie und -funktion unter hochdosierter Immunglobulin-Therapie bei akuter und chronischer idiopathischer thrombozytopenischer Purpura.
Klin. Pädiat. 195:17, 1983
445. Wahn, V., Barandun, S., Cunningham-Rundels, C., Good, R.A., Day, N.K.:
Preformed autoantibodies and anaphylactic reactions to intravenous gammaglobulin.
Joint Meeting ESPR, ESPGAN, ESPHI, EPRS, September 1981, Bern

446. Waisbren, B.A.:
The Treatment of Bacterial Infections with the
Combination of Antibiotics and Gamma Globulin.
Antibiotics and Chemother. 7:322, 1957
447. Waldmann, T.A., Strober, W.:
Metabolism of Immunoglobulins.
Progr. Allergy 13:1, 1969
448. Ward, R., Krugman, S., Giles, J.P., et al.:
Infectious hepatitis. Studies of its natural
history and prevention.
N. Engl. J. Med. 258:407, 1958
449. Weber-Oldecop, H.:
Anwendung von Immunglobulinen in der Praxis.
Z. Allg. Med. 57:169, 1981
450. Wedgwood, R.J., Ochs, H.D.:
The safety, acceptability and effectiveness of
immuno-globulin modified for intravenous use.
In: Immunochemotherapy. A Guide to Immunoglobulin
Prophylaxis and Therapy.
Hrsg.: U.E. Nydegger
Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney,
San Francisco, p. 351, 1981
451. Weigand, A.:
Immunglobulintherapie in der Praxis bei chronischen
Atemwegsinfekten nach einem Vortrag von Eberhard
Plassmann.
Fortbildungsabend für niedergelassene Ärzte,
Hannover 23.04.1980
452. Weigle, W.O., Dixon, F.J.:
Relationship of circulating antigen-antibody complexes,
antigen elimination and complement in serum sickness.
Proc. Soc. Exp. Biol. (NY) 99:226, 1958
453. Weippl, G.:
Therapie der eitrigen Meningitis mit Immunglobulin.
Pädiatrie und Pädologie 12:309, 1977
454. Weippl, G., Eibl, M., Harasek, G., Kucera, H., Unger, F.:
Bedeutung von Immundefekten für die Prognose der eitri-
gen Meningitis.
Münch. med. Wschr. 118:1595, 1976

455. Weisner, B., Bernhardt, W.:
Zusammenhang der Immunglobulinkonzentrationen in
Liquor und Serum.
Fortschr. Med. 96:1865, 1978
456. Winston, D.J., Ho, W.G., Rasmussen, L.E.,
Lin, Ch., Chu, C.L., Merigan, T.C., Gale, R.P.:
Use of Intravenous Immune Globulin in Patients
Receiving Bone Marrow Transplants.
J. Clin. Immunol. 2:42, 1982
457. WHO:
Appropriate uses of human immuno-globulin in clinical
practice: Memorandum from an IUIS/WHO meeting.
Clin. Exp. Immunol. 52:417, 1983
458. WHO:
Classification of primary specific immunodeficiencies.
In: Immunodeficiency, Report of a WHO Scientific Group.
World Health Organisation Technical Report Ser. 630,
Genf, p. 25, 1978
459. Zellner, R.:
Verbrennungsschock.
Die Gelben Hefte 19:97, 1979
460. Zimmermann, K.:
Die postoperativen Wundinfektionen.
Dissertation, Med. Fakultät Gießen, 1966
461. Zirm, M.:
Gammaglobulin-Therapie bei Herpes simplex-Augeninfektionen.
Die Gelben Hefte 18:86, 1978

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr. B.H. BELOHRADSKY, der mir bei der Literatursammlung größte Dienste erwiesen hat und der mir bei allen Fragen und Problemen stets freundlich und hilfreich mit Rat und Tat beiseite stand.

Herzlichen Dank möchte ich auch jenen abstaten, die mir bei der formalen und graphischen Gestaltung der Arbeit behilflich waren, nämlich meiner Mutter, Fräulein Petra Förster, Frau Schubert (für die endlosen Stunden an der Schreibmaschine) und Fräulein Eva Eisl (für die sorgfältige Ausarbeitung aller graphischen Darstellungen).

Meinen Eltern danke ich für die Bereitstellung der notwendigen finanziellen Mittel, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

LEBENS LAUF

Name	S T R A S S E R
Vornamen	<u>Gerhard</u> Werner
Geburtsdatum	24.04.1959
Geburtsort	München
Eltern	Dipl.Ing.(Univ) Werner Strasser Marguerite Strasser
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Schulabschluß	Allgemeine Hochschulreife, Mai 1978 Rupprecht-Gymnasium, München
Studium	Humanmedizin ab WS 1978/79 an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Ärztliche Prüfung	April 1985
Approbation zum Arzt	Mai 1985
Wehrdienst	ab 01.07.1985 als Stabsarzt

